

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Zuzana Böhmová

POLYDENTÁTNÍ AMINODIFOSFINÁTY

Polydentate Aminodiphosphinates

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, PhD.

Praha, 2014

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 16. května 2014.

.....
Podpis

Abstrakt

Byly připraveny a studovány dva lineární aminodifosfináty: fosfinátová analoga glycinu – kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(hydroxomethyl)fosfinová) (H_3L^1) a kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová) (H_5L^2), a cyklický aminodifosfinát – 3,5-dihydroxo-3,5-dioxo-1,3,5-azadifosfinan (H_2L^3).

Nově připravené látky byly charakterizovány pomocí NMR, MS a EA (elementární analýzou).

Byly studovány acidobazické a koordinační vlastnosti připravených ligandů. Potenciometrickými titracemi byly stanoveny disociační konstanty a konstanty stability jejich komplexů s dvojmocnými ionty kovů Zn^{2+} , Ni^{2+} a Cu^{2+} .

Klíčová slova

Ligandy, disociační konstanty, potenciometrie, fosfináty, komplexy.

Abstract

Two linear aminodiphosphinates (H_3L^1 , H_5L^2) and one cyclic aminodiphosphinate (H_2L^3) were prepared and studied.

Newly prepared compounds were characterized by NMR, MS and EA (elemental analysis).

Acid-base and coordination properties of ligands were studied. Protonation constants and stability constants of complexes with Zn^{2+} , Ni^{2+} and Cu^{2+} metal ions were determined by potentiometry.

Keywords

Ligands, dissociation constants, potentiometry, phosphinates, complexes.

Obsah

1	ÚVOD.....	7
1.1	Fosfonové a fosfinové kyseliny	7
1.2	Cíl práce	16
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	17
2.1	Použité chemikálie a roztoky.....	17
2.2	Metody charakterizace	17
2.3	Syntéza	19
2.4	Potenciometrická měření.....	30
3	VÝSLEDKY A DISKUSE	34
3.1	Syntéza ligandů	34
3.2	Acidobazické vlastnosti	38
3.3	Koordinační vlastnosti.....	41
4	ZÁVĚR.....	51
5	LITERATURA.....	52
6	PODĚKOVÁNÍ.....	55

Seznam zkratek a symbolů

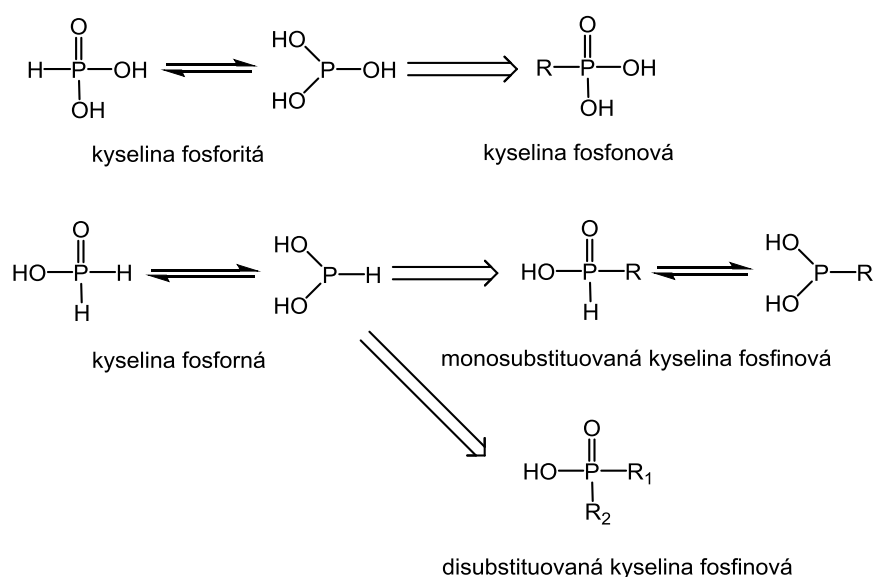
Zkratka	Význam
M	kov obecně
L	ligand obecně
[M]	rovnovážná koncentrace iontu kovu
[ML]	rovnovážná koncentrace komplexu
[L]	rovnovážná koncentrace deprotonovaného ligandu
K_{ML}	konsekutivní konstanta stability
β	celková konstanta stability
K_w	iontový součin vody
E_0	standardní elektrodový potenciál
E	elektrodový potenciál
J_A	kyselá chyba elektrody
J_B	zásaditá chyba elektrody
S	Nernstova směrnice
Me	methyl
H_3L^1	kyselina <i>N</i> -karboxymethyl-aminobis(methyl(hydroxomethyl)fosfinová)
H_5L^2	kyselina <i>N</i> -karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová)
H_2L^3	3,5-dihydroxo-3,5-dioxo-1,3,5-azadifosfinan
EtOH	ethanol
MeOH	methanol
<i>i</i> PrOH	isopropanol
MeCN	acetonitril
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
NMR	spektroskopie nukleární magnetické rezonance
MS	hmotnostní spektrometrie
EA	elementární analýza
RT	laboratorní teplota
–I	záporný indukční efekt

1 Úvod

Fosfor se v přírodě vyskytuje v různých formách zahrnujících jak látky čistě anorganické a organofosforové tak i makromolekulární komplexy. Živé organismy obsahují fosfor ve sloučeninách, které mohou ovlivnit biochemické děje. Organofosfáty jsou součástí nukleových kyselin (DNA, RNA) i adenosintrifosfátu (ATP), který se účastní metabolických dějů a přenosů energie. Anorganické fosfáty plní ve vyšších organismech stavební funkci. Zubní sklovina je složena převážně z hydroxoapatitu $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ a fluoroapatitu $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}]$. Fosfáty jsou i součástí kostní tkáně. Kromě fosfátů se v živých organismech vyskytují také fosfonové a fosfinové kyseliny, v kterých je atom fosforu přímo vázán na atom uhlíku (P–C vazba).¹

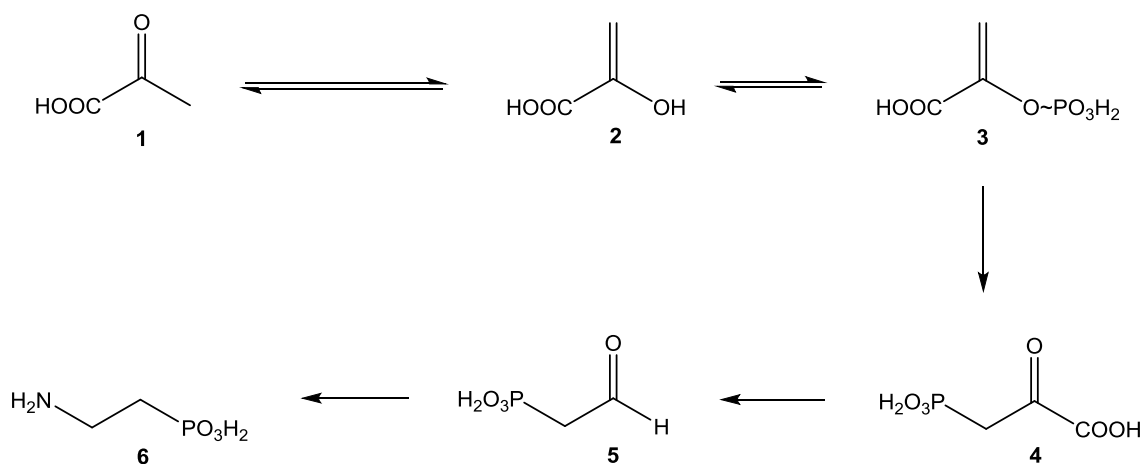
1.1 Fosfonové a fosfinové kyseliny

Fosfonové kyseliny, obecného vzorce $\text{R-PO}_3\text{H}_2$ (kde R je alkyl nebo aryl), jsou odvozeny od kyseliny fosforité nahrazením atomu vodíku přímo vázaného na atom fosforu ($\text{H-PO}_3\text{H}_2$) organickým substituentem. Fosfinové kyseliny jsou odvozeny od kyseliny fosforené, jejíž na atom fosforu přímo vázaný atom vodíku je nahrazen organickým substituentem. Podle počtu nahrazených atomů vodíku jsou rozlišovány monosubstituované fosfinové kyseliny s obecným vzorcem $\text{R-PO}_2\text{H}_2$ a disubstituované fosfinové kyseliny s obecným vzorcem $\text{R}_1\text{R}_2\text{-PO}_2\text{H}$. Odvození fosfonových a fosfinových kyselin je znázorněno na **obr. 1.1**.



Obr. 1.1: Fosfonové a fosfinové kyseliny

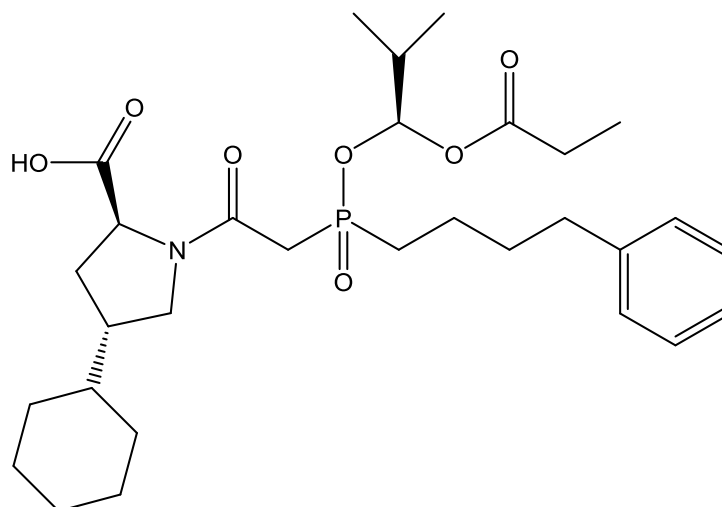
První fosfonovou kyselinou izolovanou z živého organismu byl ciliatin (kyselina 2-aminoethylfosfonová).² Biosyntéza ciliatinu (**obr. 1.2**) vychází z fosfoenolpyruvátu. Tato aminofosfonová kyselina byla nalezena nejprve u prvoků žijících v bachoru ovcí, později u bakterií, nižších mořských organismů i u člověka. Přítomnost dalších látek (fosfolipidy, fosfonosfingolipidy, fosfonoglyceridy a *N*-methylciliatin)³ se podařilo dokázat díky rozvoji nových technik, především ³¹P NMR spektroskopie.



Obr. 1.2: Biosyntéza ciliatinu: **1** ketopyruvát, **2** enolpyruvát, **3** fosfoenolpyruvát, **4** fosfonopyruvát, **5** fosfonoethanol, **6** ciliatin

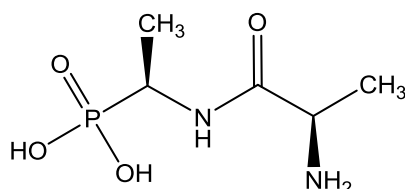
Přítomnost aminofosfonátů v organismech podnítila velký zájem o studium jejich vlastností, neboť se jedná o analoga aminokarboxylových kyselin (regulátory, mediátory a inhibitory), kde je karboxylová skupina nahrazena skupinou fosfonátovou/fosfinátovou. Ačkoliv se karboxylové kyseliny a fosfonové/fosfinové kyseliny od sebe liší prostorovým uspořádáním (tetraedrické na atomu fosforu naproti planárnímu na atomu uhlíku), acidobazickými vlastnostmi (fosfonové kyseliny jsou kyselejší než karboxylové kyseliny) a stericými vlastnostmi (atom fosforu má větší poloměr než atom uhlíku), vykazují podobné vlastnosti, díky nimž jsou fosfonové kyseliny rozpoznávány receptory a enzymy. Při enzymatické hydrolýze peptidové vazby vzniká intermediát, který se strukturně podobá tetraedrickému uspořádání atomů v molekule fosfonové/fosfinové kyseliny. Narozdíl od intermediátu nepodléhají fosfonové/fosfinové kyseliny hydrolýze, a proto fungují především jako inhibitory proteas (ze skupiny hydrolas) a ligas.^{4,5} Jedním z příkladů využití fosfonových kyselin jako inhibitorů enzymů může být Fosinopril (**obr. 1.3**), inhibitor angiotenzin přeměňujícího enzymu (ACE inhibitor). Toto antihypertenzivum je

prodáváno pod obchodním názvem Monopril a užívá se při léčbě vysokého krevního tlaku.⁶



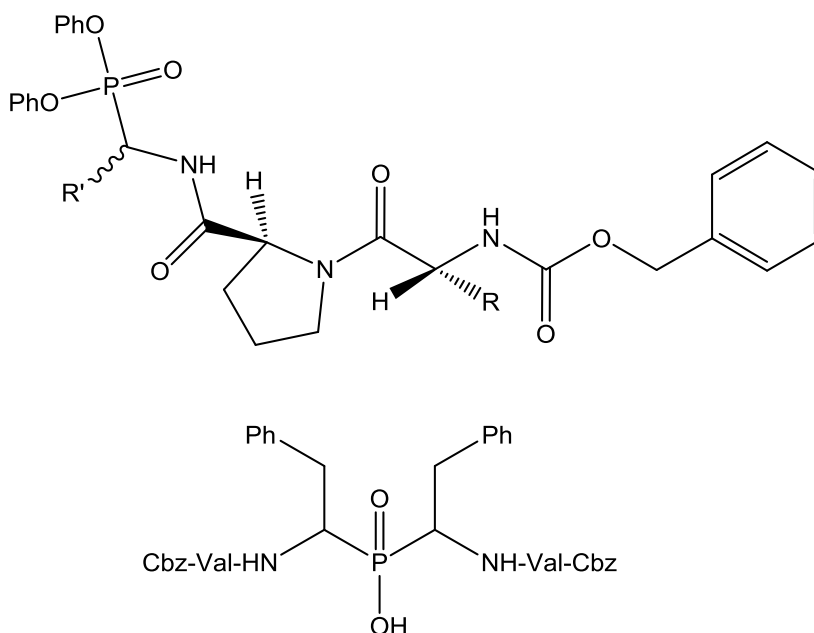
Obr. 1.3: Fosinopril

Další látky obsahující fosfonovou skupinu byly zkoumány pro svou schopnost inhibovat syntézu buněčné stěny bakterií. Příkladem tohoto využití je dříve používané antibiotikum obchodního názvu Alafosfalin (**obr. 1.4**): fosfono(di)peptid L-Ala-L-Ala(P).⁷



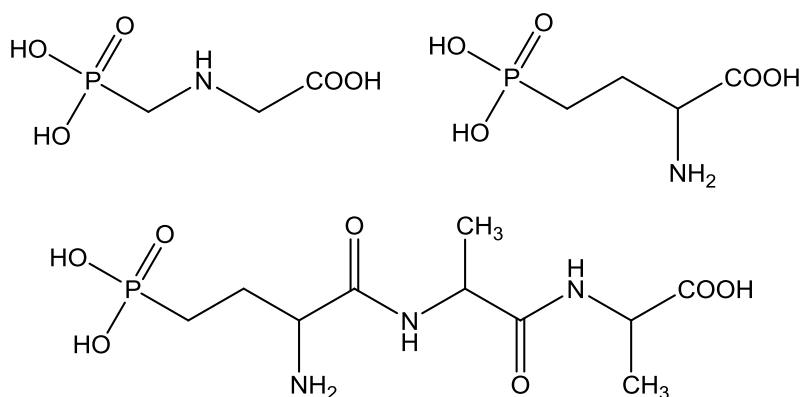
Obr. 1.4: Alafosfalin

Fosfonáty/fosfináty mohou být dále využívány v medicíně jako antitrombotika (látky snižující srážlivost krve)(**obr. 1.5**).⁸ Byly také nalezeny aminoalkylfosfinové kyseliny, které jsou silnými inhibitory HIV proteázy. Touto látkou je inhibitor SB204144 (**obr. 1.5**), který by mohl být účinným lékem při léčbě AIDS.⁹



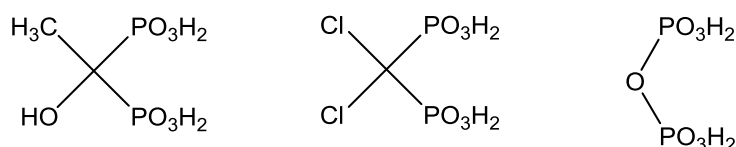
Obr. 1.5: antitrombotikum Z-D-Dpa-Pro-Mpg^P(OPh)₂(nahore), inhibitor SB204144 (dole)

Aminofosfinové a fosfonové kyseliny mají také herbicidní a fungicidní účinky. Důkazem o vlivu fosfonátů na vývoj rostlin bylo v r. 1954 zjištění, že fosfonový derivát glycinu potlačuje růst kořínků tabáku. Patenty týkající se používání fosfonomethylglycinu a jeho solí jako regulátorů růstu se objevily v 70. letech 20. století.⁸ Fosfonáty jsou využívány v zemědělství jako herbicidy Glyfosát¹⁰, Glufosinát a Bialaphos (**obr. 1.6**). Všechny tyto herbicidy jsou šetrné k životnímu prostředí. Glufosinát a Glyfosát mají nízkou akutní toxicitu, při náhodném požití živočichy. Jejich výhodou je rychlá degradace na netoxické produkty a absence karcinogenních, mutagenních a teratogenních účinků.⁸ Díky své nízké toxicitě a šetrnosti k životnímu prostředí se tyto látky dočkaly velkého rozšíření.¹¹



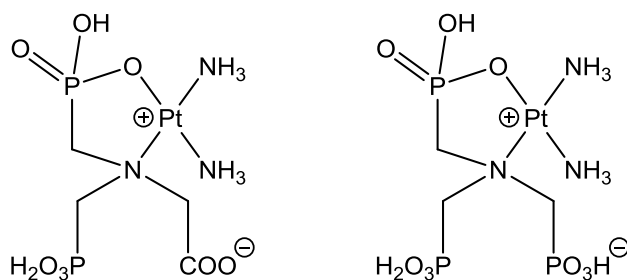
Obr. 1.6: Glyfosát (vlevo nahoře), Glufosinát (vpravo nahoře) a Bialaphos (dole)

Speciální skupinou látek jsou bisfosfonáty, hydrolyticky stabilní analoga pyrofosfátu (**obr. 1.7**). Bisfosfonáty tvoří velmi silné komplexy s iontem Ca^{2+} a vykazují proto velkou afinitu ke kostem a kalcifikované tkáni. Díky svým chelatačním schopnostem mohou být využity, jako nosiče chemoterapeutik pro kostní tkáň a jako léčiva proti osteoporóze.¹² Zpočátku byly bisfosfonáty využívány jako látky bránící korozi nebo komplexační činidla v textilním průmyslu. První bisfosfonáty úspěšně použité v klinické praxi byly v 70. a 80. letech 19. století Etidronát a Chlodronát (**obr. 1.7**).¹³ Stejně jako pyrofosfát měly velkou schopnost vázat se na minerály v kostech a ve větší koncentraci ovlivňovat kalcifikaci kostí.¹⁴



Obr. 1.7: Etidronát (vlevo), Chlodronát (uprostřed), pyrofosfát (vpravo)

Další možností využití fosfonových kyselin jsou antikancerogenní sloučeniny. Látkami slibně působícími proti rakovině se ukázala být analoga *cis*-platiny *cis*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{GlyDP})$ a *cis*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NTP})$ (**obr. 1.8**). NMR studie jejich interakcí s DNA ukázaly meziřetězcovou vazbu na guanosin. V přítomnosti iontů Ca^{2+} byla prokázána zvýšená rychlost navázání derivátů *cis*-platiny na DNA. To společně s faktem, že v oblasti tumorů je zvýšená koncentrace iontů Ca^{2+} , vysvětluje jejich protirakovinnou aktivitu.^{15,16,17}



Obr. 1.8: *cis*-Pt(NH₃)₂(GlyDP) (vlevo) a *cis*-Pt(NH₃)₂(NTP) (vpravo)

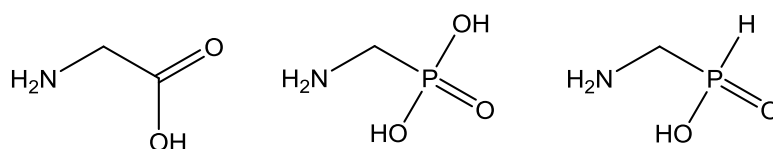
Dále mohou být fosfonové a fosfinové kyseliny použity jako komplexující skupiny polydentálních ligandů. Polyazacykly s karboxylovými skupinami jako pendanty tvoří termodynamicky a kineticky stabilní komplexy s celou řadou kovů, jako jsou například dvojmocné ionty první přechodné řady a trojmocné lanthanoidy. Vlastnosti těchto ligandů byly studovány zejména kvůli jejich využití jako kontrastní látky pro MRI (komplexy H₄dota analogů s iontem Gd³⁺)¹⁸ nebo radiofarmaka (komplexy H₄dota i H₄teta analogů nejčastěji s izotopy ^{99m}Tc, ⁹⁰Y, ¹¹¹In a ^{64,67}Cu).¹⁹ Při hledání ligandů, majících optimální koordinační vlastnosti byly rozsáhle studovány makrocycly mající na pendantních ramenech kyselá fosfonové nebo fosfinové skupiny.^{20,21,22}

Acidobazické a koordinační vlastnosti

Základní odlišnosti ve vlastnostech karboxylových, fosfonových a fosfinových kyselin se dají ukázat na příkladu glycinu²³ a jeho fosfonovém a fosfinovém analogu. V **tab 1.1** jsou uvedeny hodnoty disociačních konstant glycinu (**HGly**) a analogické fosfonové (**H₂GlyP**) a fosfinové kyseliny (**HGlyP^H**). Vzorce těchto sloučenin jsou na **obr. 1.9**.

Tab. 1.1: Hodnoty protonizačních konstant (*I* = 0,1 mol·dm⁻³, 25 °C)²⁴

	HGly	H₂GlyP	HGlyP^H
pK_{a1}	9,57	10,00	8,07
pK_{a2}	2,36	5,38	<0,5
pK_{a3}	—	~0,5	—



Obr. 1.9: Glycin (**HGly**, vlevo), kyselina aminomethylfosfonová (**H₂GlyP**, uprostřed), kyselina aminomethylfosfinová (**HGlyP^H**, vpravo)

Z porovnání prvních disociačních konstant, které odpovídají protonizaci atomu dusíku, vyplývá, že bazicita stoupá v řadě kyselina aminofosfinová < aminokarboxylová < aminofosfonová. Větší bazicita fosfonové kyseliny je dána zejména vyšší elektronovou hustotou na dusíkovém atomu v důsledku dvakrát záporně nabitě skupiny PO_3^{2-} . Narozdíl od fosfonátů mají fosfináty poloviční negativní náboj skupiny HPO_2^- a tím menší elektronovou hustotu na dusíkovém atomu. Bazicita aminofosfinátů může být ovlivněna navázáním postranního řetězce na atom fosforu. Vhodným alkylem je možné zvýšit bazicitu aminofosfinové kyseliny vlivem jeho kladného indukčního efektu.

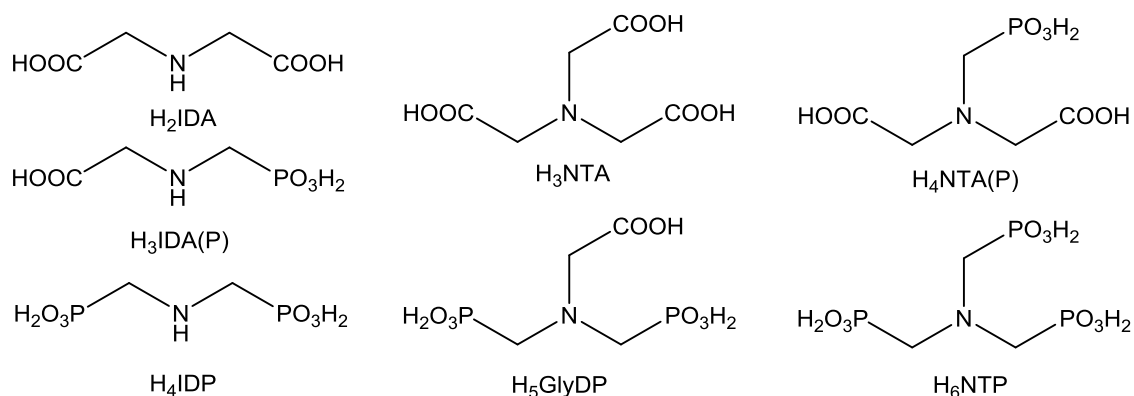
S bazicitou donorového atomu dusíku souvisí termodynamická stabilita komplexů glycinu a jeho fosforových analogů (**tab. 1.2**). Stabilita komplexů roste v řadě kyselina aminofosfinová < aminokarboxylová \approx aminofosfonová.²⁴

Tab. 1.2: Hodnoty konstant stability $\text{Log}K_{\text{ML}}$ ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, 25°C)²⁴

	HGly	H₂GlyP	HGlyP^H
Cu²⁺	8,15	7,95	4,97
Ni²⁺	5,78	5,25	3,60
Co²⁺	4,67	4,45	2,92

Fosfonová analoga aminopolykarboxylátů

Příkladem polykarboxylových kyselin jsou kyselina iminodietová (IDA) a kyselina nitrilotrioctová (NTA). Řada fosfonových derivátů IDA a NTA (**obr. 1.10**) vykazuje biologickou aktivitu.



Obr. 1.10: Kyseliny iminodioctová a nitrilotrioctová a jejich fosfonové deriváty

H_5GlyDP byl vyvinut a popsán jako regulátor růstu rostlin. Užíval se k urychlení zrání cukrové třtiny. Další látkou je výše zmíněný derivát aminofosfonové kyseliny Glyfosát, který je komerčně využívaným herbicidem. Díky schopnosti koordinovat ionty kovů jsou polyfosfonové kyseliny používány jako komplexanty (látky pro chelataci iontů kovů). Acidobazické a koordinační vlastnosti těchto kyselin a jejich fosfonových derivátů byly široce zkoumány.^{25–35}

V **tab. 1.3** jsou uvedeny disociační konstanty IDA, NTA a jejich fosfonových analogů. Stejně jako u jednotlivých aminokyselin odpovídají hodnoty disociačních konstant trendu aminofosfinová < aminokarboxylová < aminofosfinová kyselina. Bazicita $-\text{NH}$ skupiny roste se vzrůstajícím počtem fosfonátových skupin.

Tyto polydentátní ligandy tvoří především komplexy s jedním centrálním atomem. Konstanty stability komplexů $\log K_{\text{ML}}$ pro kovy alkalických zemin klesají se zvětšujícím se poloměrem atomu kovu (klesá hustota náboje kationtu). To naznačuje převážně iontový charakter vazby M-L v komplexech s kovy alkalických zemin.

Série komplexů ML , kde M jsou přechodné ionty kovů ze čtvrté periody, ukazuje stabilitu odpovídající Irwing–Williamsově řadě. V této řadě roste stabilita komplexů ligandů s ionty kovů v pořadí $\text{Ni}^{2+} < \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$.

Hodnoty $\log K_{\text{ML}}$ (**tab. 1.3**) rostou v řadě $\text{H}_2\text{IDA} < \text{H}_4\text{IDP} < \text{H}_3\text{NTA} < \text{H}_5\text{GlyDP} < \text{H}_6\text{NTP}$. Stabilita komplexů tedy roste se vzrůstajícím počtem navázaných fosfonátových skupin.

Díky velké stabilitě komplexů NTA a jejích derivátů, dochází ke komplexaci již při pH 1–3. Při nízkém pH podléhá komplex ML postupné protonizaci, při které pořadí

protonizovaných atomů závisí na konkrétním ligandu. Protonizované mohou být karboxylové skupiny, fosfonové skupiny i atom dusíku.³⁶

Tab. 1.3: Hodnoty pK_{a1} a konstant stability $\log K_{ML}$ ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$)³⁶

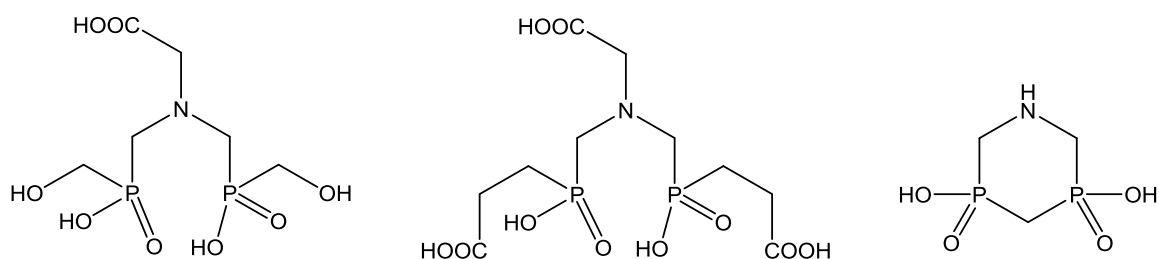
	H₂IDA	H₄IDP	H₃NTA	H₅GlyDP	H₆NTP
pK_{a1}	9,34	10,87	9,66	11,3	14,2
Cu^{2+}	10,56	12,92	13,0	15,9	17,3
Zn^{2+}	7,15	9,03	10,66	13,9	14,8
Ni^{2+}	8,3	8,32	11,51	12	11,6

1.2 Cíl práce

O vlastnostech fosfinátových analogů IDA a NTA je známo jen velmi málo. V naší laboratoři se proto snažíme tyto chybějící informace, alespoň částečně, doplnit. Byly studovány dva fosfinátové analogy iminodietové kyseliny. Bylo zjištěno, že atomy dusíku jsou u těchto molekul značně kyselé, což způsobuje nízkou termodynamickou stabilitu komplexů.³⁷ Naším záměrem bylo zvýšit stabilitu komplexů navázáním vhodné pendantní skupiny. Cílem této diplomové práce byla proto příprava a charakterizace nových aminodifosfinátů, a to vybraných lineárních aminodifosfinátů a cyklického aminodifosfinátu (**obr. 1.11**), kvůli zjištění vlivu cyklizace na acidobazické a koordinační vlastnosti ligandů.

Byly připraveny dva lineární aminodifosfináty: fosfinátová analoga glycinu – kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(hydroxomethyl)fosfinová) (**H₃L¹**) a kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová) (**H₅L²**), a cyklický aminodifosfinát – 3,5-dihydroxo-3,5-dioxo-1,3,5-azadifosfinan (**H₂L³**). Nově připravené látky byly charakterizovány pomocí NMR, MS a EA (elementární analýzou).

Potenciometrickými titracemi byly stanoveny disociační konstanty a konstanty stability komplexů ligandů s ionty kovů Cu²⁺, Zn²⁺ a Ni²⁺.



Obr. 1.11: Látky zkoumané v rámci diplomové práce: **H₃L¹** (vlevo), **H₅L²** (uprostřed), **H₂L³** (vpravo).

2 Experimentální část

2.1 Použité chemikálie a roztoky

Pro syntézu byly použity chemikálie z komerčních zdrojů (Aldrich, Fluka, Lach-Ner, Lachema, Lind, Penta)

Deionizovaná voda byla získána reverzní osmózou.

Kyselina (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová byla připravena podle postupu uvedeného v literatuře.³⁸

2.2 Metody charakterizace

Tenkovrstvá chromatografie (TLC)

Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna na hliníkových destičkách s vrstvou silikagelu impregnovanou fluorescenčním barvivem (Merck 1,0554 F₂₅₄).

Hmotnostní spektrometrie (MS)

Hmotnostní spektra byla měřena na spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 s ESI (Elektronspray Ionization) jako zdrojem iontů a detektorem IT (Ion Trap). Byla získávána spektra kladných (+) i záporných (−) iontů. Uváděny jsou pouze intenzivní signály, které se podařilo interpretovat.

Elementární analýza (EA)

Obsah uhlíku, vodíku, dusíku a chloru byl stanoven servisním pracovištěm Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR. Výsledky analýzy jsou uváděny ve formátu: vypočteno (nalezeno). Hodnoty jsou uváděny v hmotnostních procentech. Vzhledem k hygroskopičnosti produktů mohou být výtěžky některých reakcí zatíženy chybou.

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR)

Spektra ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR byla měřena na spektrometru Varian^{UNITY} VNMRs 300 (^1H) a Bruker AVANCE III 600 (^1H) na PřF UK. Pro měření byly použity 5 mm kyvety. Teplota při měření byla 25 °C. Pro měření bylo použito deuterované rozpouštědlo D₂O (99,8 % D, Chemotrade). Referenční standardy jsou uvedeny v **tab. 2.1**.

Hodnoty chemických posunů jsou uváděny v ppm s přesností na dvě desetinná místa (^1H NMR spektra) a s přesností na jedno desetinné místo (^{13}C a ^{31}P NMR spektra).

Tab. 2.1: Chemické posuny referenčního standardu. Spektra ^{31}P NMR byla referencována externě na 85% aq. $\text{H}_3\text{PO}_4 - \delta_{\text{P}}(\text{H}_3\text{PO}_4) = 0,0$ ppm.

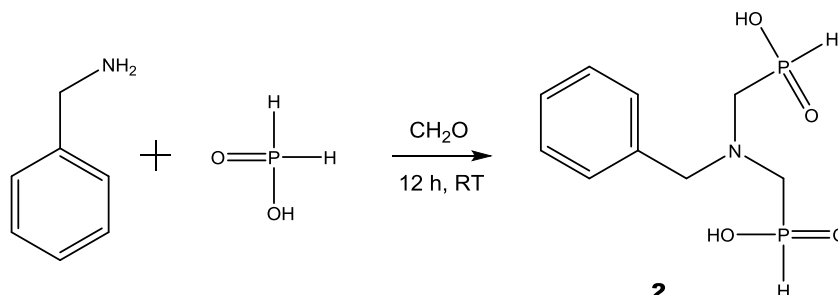
Rozpouštědlo	Chemický posun	
	^1H	^{13}C
D_2O^*	$\delta_{\text{H}} = 1,25$	$\delta_{\text{C}} = 30,29$

*Signály interního standardu *t*-BuOH

2.3 Syntéza

Kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(hydroxomethyl)fosfinová)

KYSELINA *N*-BENZYL-AMINO BIS(METHYLFOSFINOVÁ)³⁷



Do 250 ml baňky bylo naváženo 26,39 g (202 mmol, 2 ekv.) 50% aq. roztoku H_3PO_2 a 16,88 g (202 mmol, 2 ekv.) 36% aq. roztoku CH_2O . K míchané směsi, chlazené v lázni voda/led, bylo injekční stříkačkou pozvolna přidáno 11,33 g (106 mmol) benzylaminu. Baňka byla uzavřena plastovou zátkou a reakční směs byla míchána 48 h za RT. Poté bylo k reakční směsi přidáno 4,23 g (51 mmol, 0,5 ekv.) 36% aq. roztoku CH_2O . Reakční směs byla míchána za RT dalších 48 h. Tvorba produktu byla sledována pomocí ^{31}P NMR. Reakční směs byla následně odpařena na rotační vakuové odparce při teplotě vodní lázně 50 °C na hustý čirý olej, který byl rozpuštěn ve 100 ml MeOH. Přes noc vyloučená sraženina byla odsáta na fritě S4. Tato sraženina byla převedena do baňky s 60 ml MeOH, opatřena míchadlem a byla míchána 2 h na magnetické míchačce. Poté byla odsáta na fritě S4 a vysušena ve vakuovaném exsikátoru nad P_4O_{10} .

Výtěžek: 9,4 g (34 %)

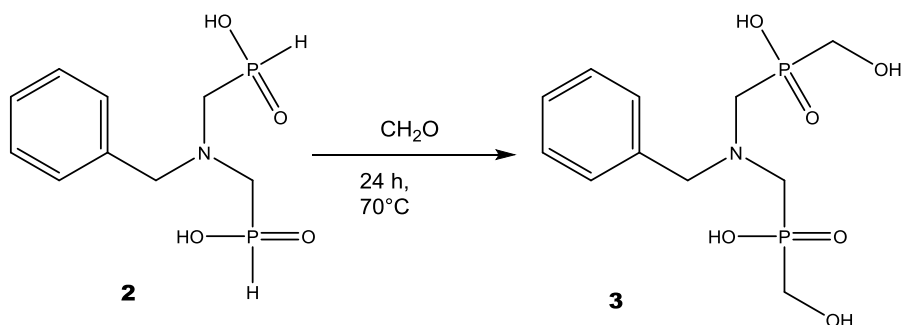
Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 3,46 (d, 4H, $\text{P}-\text{CH}_2$, $^2J_{\text{PH}} = 10,6$ Hz); δ 4,69 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); δ 7,17 (d, 2H, $\text{P}-\text{H}$, $^1J_{\text{PH}} = 556$ Hz); δ 7,56 (m, 5H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 10,9 (s)

^{31}P δ 10,9 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 556$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 10,5$ Hz)

Kyselina *N*-benzyl-
aminobis(methyl(hydroxymethyl)fosfinová)³⁷



V 250 ml baňce bylo v 50 ml 6 M HCl rozpuštěno 5,01 g (19 mmol) kyseliny *N*-benzyl-aminobis(methylfosfinové) a k roztoku bylo přidáno 6,45 g (77 mmol, 4 ekv.) 36% aq. roztoku CH₂O. Baňka byla uzavřena plastovou zátkou a reakční směs byla míchána při 70 °C 48 h. Konverze byla sledována pomocí ³¹P NMR. Následně byla reakční směs odpařena na hustý čirý olej, který byl rozpuštěn ve vodě a znovu odpařen. Odpařování s vodou bylo opakováno ještě třikrát kvůli odstranění polymerů formaldehydu. Produkt byl získán ve formě nažloutlého olej.

Výtěžek: 6,02 g (98 %)

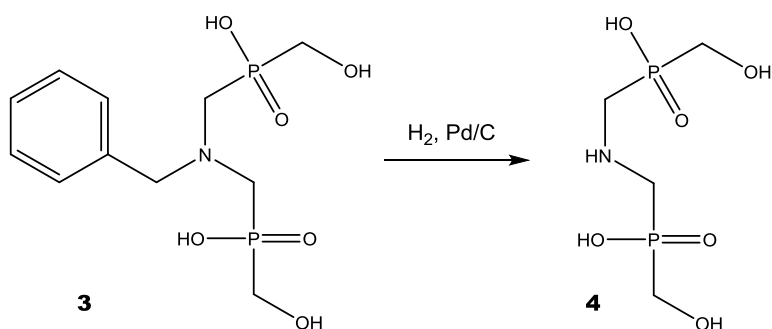
Charakterizace:

NMR (D₂O): ¹H δ 3,61 (d, 4H, P-CH₂-N, ²J_{PH} = 8,8 Hz); δ 3,74 (d, 4H, P-CH₂-OH, ²J_{PH} = 6,4 Hz); δ 4,71 (s, 2H, CH₂-C₆H₅); δ 7,54 (m, 5H, CH₂-C₆H₅)

³¹P{¹H} δ 27,5 (s)

³¹P δ 27,5 (m)

KYSELINA AMINOBIS(METHYL(HYDROXYMETHYL)FOSFINOVÁ)³⁷



6,02 g (19 mmol) kyseliny *N*-benzyl-aminobis(methyl(hydroxymethyl)fosfinové) bylo rozpuštěno v 60 ml H₂O a 40 ml EtOH. K roztoku bylo přidáno 598 mg palladia na aktivním uhlí (10% Pd/C). Směs byla hydrogenována plynným H₂ po dobu 72 h (pod balónkem) při RT. Poté byla zfiltrována přes filtrační papír. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Produkt byl získán jako nažloutlý olej.

Výtěžek: 4,34 g (100 %)

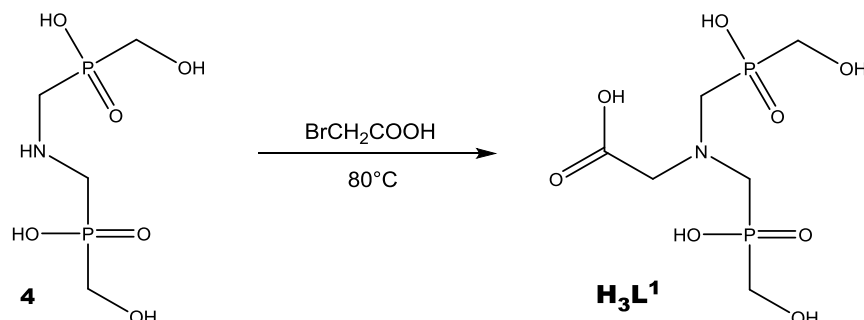
Charakterizace:

NMR (D₂O): ¹H δ 3,45 (d, 4H, P–CH₂–N, ²J_{PH} = 9,3 Hz); δ 3,84 (d, 4H, P–CH₂–OH, ²J_{PH} = 6,5 Hz)

³¹P{¹H} δ 28,7 (s)

³¹P δ 28,7 (m)

**KYSELINA N-KARBOXYMETHYL-
AMINOBIS(METHYL(HYDROXOMETHYL)FOSFINOVÁ)**



V 25 ml vody bylo rozpuštěno 2,51 g (11 mmol) kyseliny aminobis(methyl(hydroxymethyl)fosfinové) a k roztoku bylo přidáno 2,02 g (15 mmol, 1,3 ekv.) kyseliny bromoctové a několik krystalků fenolftaleinu. Baňka byla opatřena septem a byla zahřívána v olejové lázni při teplotě 80 °C. Přes septum byl přikapáván 10% vodný roztok NaOH, dokud se reakční směs nepřestala odbarvovat. Konverze byla sledována ^{31}P NMR. Po ukončení reakce byl roztok zfiltrován, zahuštěn na RVO a přečištěn na silném aniontovém iontoměniči (Dowex 2 200–400 mesh, eluce H_2O , 50% vodným roztokem CH_3COOH , 6M HCl). Produkt byl eluován 6M HCl. Frakce byly odpařeny na RVO a odparek byl rozpuštěn ve 2 ml vody. Tento roztok byl převrstven 50 ml THF. Přes noc se z roztoku vyloučil olej, který byl, po slití THF, rozpuštěn v 10 ml vody a odpařen do sucha na RVO. Odpařování s H_2O bylo několikrát opakováno. Po odpaření byl olej opět rozpuštěn v 5 ml vody a kapán do 30 ml absolutního EtOH. Vzniklá sraženina byla odsáta na fritě S3 a vysušena v exsikátoru s P_2O_5 .

Výtěžek: 0,68 g (22 %)

Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 2,91 (d, 4H, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}$, $^2J_{\text{PH}} = 9,4$ Hz); δ 3,47 (s, 2H, CH_2-COOH); δ 3,74 (d, 4H, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $^2J_{\text{PH}} = 4,2$ Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ 54,4 (d, 2C, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}$, $^1J_{\text{CP}} = 105,2$ Hz); δ 60,3 (d, 2C, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $^1J_{\text{CP}} = 107,2$ Hz); δ 63,2 (s, 1C, CH_2-COOH); δ 179,9 (s, 1C, CH_2-COOH)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 37,4 (s)

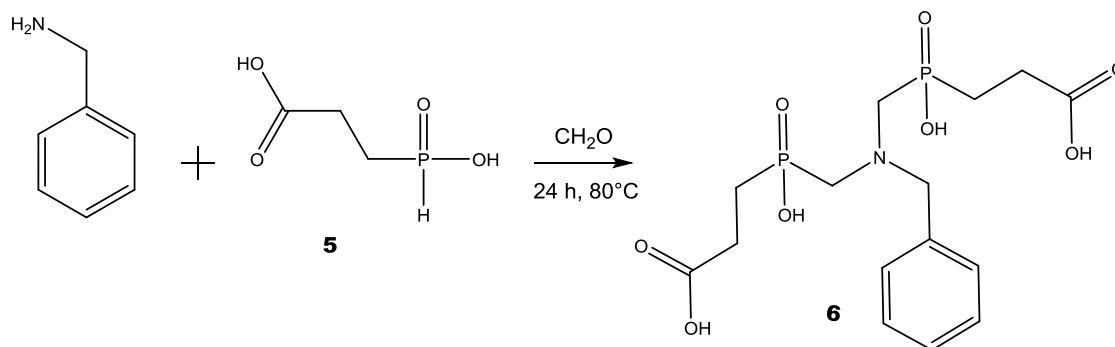
^{31}P δ 37,4 (m)

MS (ESI): (–) 289,5 $[\text{M}-\text{H}^+]^-$

EA ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_8\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $M_r = 309,2$): C 23.3 % (23.2 %), H 5.2 % (5.5 %), N 4.6 % (4.5 %)

Kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová)

KYSELINA *N*-BENZYL-AMINOBIS(METHYL(2-KARBOXYETHYL)FOSFINOVÁ)³⁷



9,17 g (66 mmol, 4 ekv.) kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové bylo přes noc refluxováno v 250 ml 6M HCl. Směs byla odpařena na RVO na hustý čirý olej, který byl následně rozpuštěn v 60 ml vody a 20 ml 6M HCl. K roztoku bylo přidáno 10,96 g (131 mmol, 8 ekv.) 36% vodného roztoku CH_2O a 1,78 g (17 mmol) benzylaminu. Baňka byla uzavřena plastovou zátkou a reakční směs byla míchána v olejové lázni při teplotě 70°C 24 hodin. Konverze byla sledována pomocí ^{31}P NMR. Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena na RVO na hustý olej a poté opakovaně odpařena s H_2O . Produkt byl přečištěn chromatografií na slabém kationovém iontoměniči (AMBERLITE CG-50, H^+ - cyklus, objem kolony cca 300 ml). Mobilní fáze se měnila po 200 ml v pořadí voda, 10% vodný roztok EtOH, 20% vodný roztok EtOH, 50% vodný roztok EtOH a čistý EtOH. Eluce byla sledována pomocí TLC a ^{31}P NMR. Nečistoty byly eluovány vodou. Frakce 10%, 20% a 50% vodného roztoku EtOH obsahující produkt byly spojeny a odpařena na RVO na hustý olej.

Výtěžek: 3,41 g (51 %)

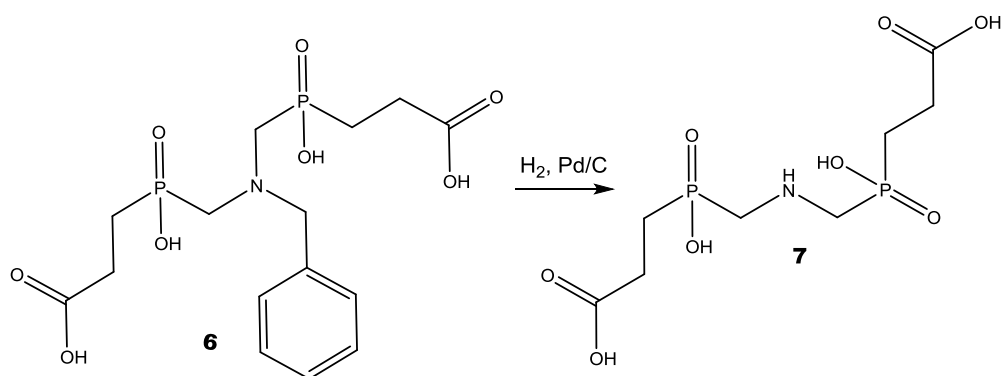
Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 1,94 (m, 4H, $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$); δ 2,52 (m, 4H, $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$); δ 3,55 (d, 4H, $\text{P-CH}_2\text{-N}$, $^2J_{\text{PH}} = 8,0$ Hz); δ 4,70 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); δ 7,59 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 31,6 (s)

^{31}P δ 31,6 (m)

KYSELINA AMINOBIS(METHYL(2-KARBOXYETHYL)FOSFINOVÁ)³⁷



3,41 g (8 mmol) kyseliny *N*-benzyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinové) bylo rozpuštěno ve 100 ml vody. K roztoku bylo přidáno 0,37 g palladia na aktivním uhlí (10% Pd/C). Směs byla hydrogenována plynným H₂ po dobu 48 h (pod balónkem) při RT. Konverze byla sledována pomocí ³¹P NMR. Poté byla reakční směs zfiltrována přes filtrační papír. Filtrát byl následně odpařen na RVO.

Výtěžek: 2,83 g (100 %)

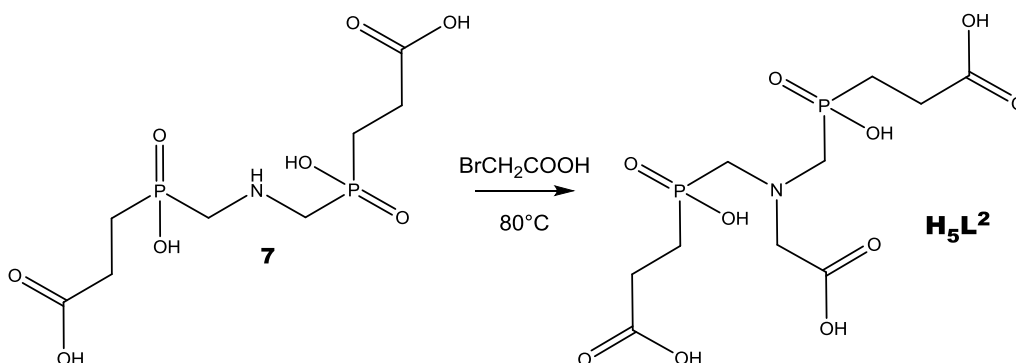
Charakterizace:

NMR (D₂O): ¹H δ 2,03 (m, 4H, P-CH₂-CH₂); δ 2,66 (m, 4H, P-CH₂-CH₂); δ 3,36 (d, 4H, P-CH₂, ²J_{PH} = 8,9 Hz)

³¹P{¹H} δ 32,0 (s)

³¹P δ 32,0 (m)

Kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová)



V 30 ml destilované vody bylo rozpuštěno 2,84 g (9 mmol) kyseliny aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinové) a k roztoku bylo přidáno 1,72 g (12 mmol, 1,3 ekv.) kyseliny bromoctové a několik krystalků fenolftaleinu. Baňka byla opatřena septem a byla zahřívána v olejové lázni při teplotě 80 °C. Přes septum byl přikapáván 10% vodný roztok NaOH tak dlouho, dokud se reakční směs nepřestala odbarvovat. Konverze byla sledována ³¹P NMR. Po ukončení reakce byl roztok zfiltrován, zahuštěn na RVO a přečištěn na silném aniontovém iontoměniči (Dowex 2 200–400 mesh, H₂O, 50% vodný roztok CH₃COOH a 6M HCl). Produkt byl eluován 6M HCl. Frakce byly spojeny a odpařeny na RVO. Odparek byl rozpuštěn ve 2 ml vody a následně byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, *i*PrOH:NH₃:H₂O 7:3:3). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO. Odparek byl rozpuštěn ve 2 ml vody a přečištěn na anexu v OH[−] cyklu, který byl po nanesení vzorku promyt H₂O do neutrality a poté byl promyt 6M HCl. Produkt byl eluován HCl. Frakce byly spojeny a odpařeny do sucha na RVO. Odparek byl rozpuštěn ve 2 ml H₂O a převrstven 50 ml THF. Vzniklá sraženina byla odfiltrována na fritě a vysušena v exsikátoru s P₂O₅.

Výtěžek: 0,7 g (21 %)

Charakterizace:

NMR (D₂O): ¹H δ 1,87 (m, 4H, P-CH₂-CH₂); δ 2,36 (m, 4H, P-CH₂-CH₂); δ 3,01 (d, 4H, P-CH₂-N, ²J_{PH} = 7,8 Hz); δ 3,70 (s, 2H, CH₂-COOH)

¹³C{¹H} δ 27,9 (d, 2C, P-CH₂-CH₂, ¹J_{CP} = 92,5 Hz); δ 30,8 (s, 2C, P-CH₂-CH₂); δ 56,0 (d, 2C, P-CH₂-N, ¹J_{CP} = 97,3 Hz); δ 61,3 (s, 1C, CH₂-COOH); δ 177,5 (s, 1C, CH₂-COOH); δ 182,9 (d, 2C, CH₂-COOH, ³J_{CP} = 17,0 Hz)

³¹P{¹H} δ 38,7 (s)

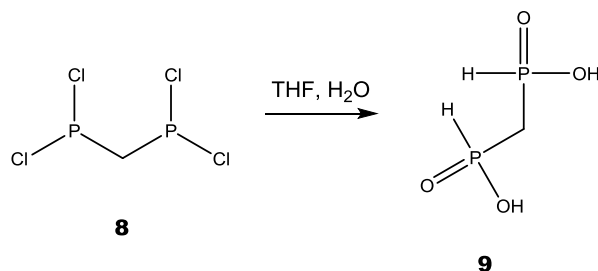
³¹P δ 38,7 (m)

MS (ESI): (-) 373,5 [M-H⁺]⁻; 355,6 [M-H₂O-H⁺]⁻

EA (C₁₀H₁₉NO₁₀P₂·0.5H₂O M_r = 384,3): C 31.6 % (31.3 %), H 4.9 % (5.2 %), N 3.8 % (3.6 %)

3,5-dihydroxo-3,5-dioxo-1,3,5-azadifosfinan

KYSELINA METHYLENDIFOSFINOVÁ^{39,40}



Do 500 ml trojhrdlé baňky bylo odměřeno 150 ml vody a 50 ml THF. Baňka byla opatřena magnetickým míchadlem, zaváděcí trubičkou s kohoutkem (na přívod argonu), příkapávačkou a zátkou. Do příkapávačky bylo odměřeno 50 ml suchého THF a byla opatřena nástavcem s odbočkou. Na nástavec bylo nasazeno septum a bublačka. Ampule s $\text{CH}_2(\text{PCl}_2)_2$ byla otevřena pod argonem (na hadičku s přívodem argonu byla připevněna nálevka), $\text{CH}_2(\text{PCl}_2)_2$ byl nasán injekční stříkačkou s jehlou a přes septum příkapán do příkapávačky se suchým THF. Tento roztok byl pomalu příkapán k míchané směsi vody a THF. Výsledný roztok byl poté převeden do 500 ml baňky a opakovaně odpařen s vodou na RVO na hustý čirý olej, který byl následně dán do lednice vykrystalovat.

Výtěžek: 15,49 (117 %) nebylo dostatečně vysušeno

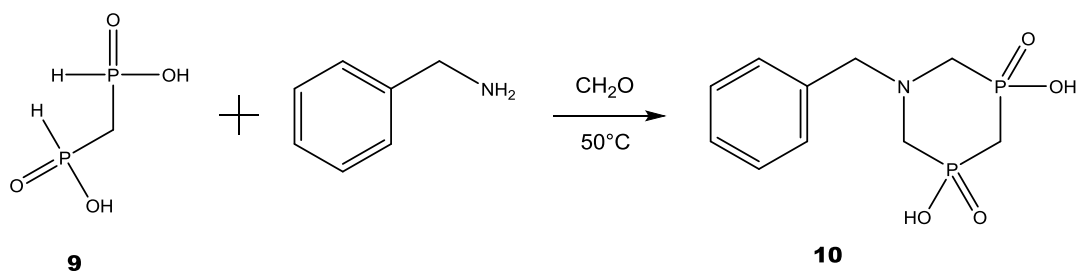
Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 2,5 (t, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{PH}} = 17,6$ Hz); δ 7,3 (d, 2H, P-H, $^1J_{\text{PH}} = 580,3$ Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 23,2 (s)

^{31}P δ 23,2 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 580,5$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 17,5$ Hz)

N-BENZYL-3,5-DIHYDROXO-3,5-DIOXO-1,3,5-AZADIFOSFINAN



5,86 g (41 mmol) kyseliny methylen-di(fosfinové) a 3,98 g (133 mmol, 3 ekv.) $(\text{CH}_2\text{O})_n$ bylo rozpuštěno ve 100 ml 6M HCl. K míchané směsi bylo dále přidáno 13,16 g (123, 3 ekv.) roztoku benzylaminu. Baňka byla uzavřena plastovou zátkou a zahřívána v olejové lázni na 50 °C. Konverze byla sledována ^{31}P NMR. Reakční směs byla následně zahuštěna na RVO. Vyloučené krystalky benzylamonium chloridu byly odfitrovány a filtrát byl přečištěn na slabém kationtovém iontoměniči. Eluce byla prováděna vodou, 20% EtOH, 40% EtOH, 60% EtOH a čistým EtOH. Frakce obsahující produkt byly spojeny, odpařeny na RVO a přečištěny sloupcovou chromatografií (SiO_2 , Acetonitril:MeOH: NH_3 3:1:2). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny do sucha na RVO na bezbarvou krystalickou látku.

Výtěžek: 2,53 g (23 %)

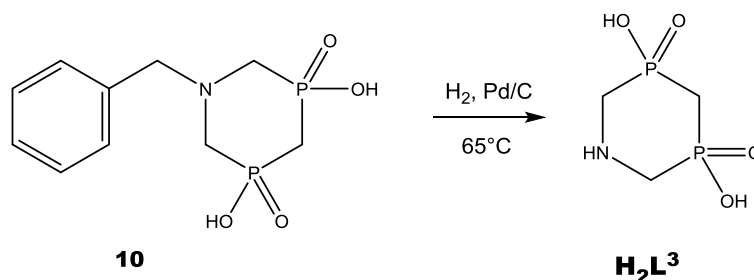
Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 2,18 (t, 2H, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{P}$, $^2J_{\text{PH}} = 17,4$ Hz); δ 2,95 (d, 4H, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}$, $^2J_{\text{PH}} = 9,8$ Hz); δ 4,18 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); δ 7,49 (m, 5H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 23,0 (s)

MS (ESI): (–) 273,6 $[\text{M}-\text{H}^+]^-$; 548,6 $[2\text{M}-\text{H}^+]^-$; 570,6 $[2\text{M}-2\text{H}^++\text{Na}]^-$; 586,6 $[2\text{M}-2\text{H}^++\text{K}]^-$

3,5-DIHYDROXO-3,5-DIOXO-1,3,5-AZADIFOSFINAN



Do baňky s magnetickým míchadlem bylo naváženo 2,23 g (8 mmol) benzylovaného cyklického aminobisfosfinátu a 0,67 g Pd/C (30 hm. ekv.). Baňka byla promyta argonem. Poté bylo přidáno 80 ml suchého methanolu a 15,03 g (243 mmol, 30 ekv.) mravenčanu amonného. Baňka byla opálena kohoutem připojeným k bublačce a zahřívána v olejové lázni na 65 °C po dobu 2 hodin. Poté bylo k vychladlé směsi přidáno 0,34 g Pd/C a 7,5 g mravenčanu amonného (60% předchozího přidávaného množství) a reakce byla ponechána míchat přes noc. Konverze byla sledována ^{31}P NMR. Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena do sucha na RVO a následně opakovaně odpařena se suchým MeOH. Poté byl odparek rozpuštěn ve vodě a zfiltrován přes fritu S4. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , THF:MeOH: NH_3 2:1:2). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO. Aminodifosfinát byl dále přečištěn na silném aniontovém iontoměniči (Dovex 2 200–400 mesh, H_2O , 6M HCl). Produkt byl eluován 6M HCl. Frakce s produktem byly spojeny a odpařeny na RVO.

Výtěžek: 0,79 g (53 %)

Charakterizace:

NMR (D_2O): ^1H δ 2,51 (t, 2H, P–CH₂–P, $^2J_{\text{PH}} = 18$ Hz); δ 3,32 (d, 4H, P–CH₂–N, $^2J_{\text{PH}} = 10,8$ Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ 35,2 (t, 1C, P–CH₂–P, $^1J_{\text{CP}} = 74,8$ Hz); δ 45,1 (d, 2C, P–CH₂–N, $^1J_{\text{CP}} = 95,9$ Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ δ 22,7 (s)

^{31}P δ 22,7 (m)

MS (ESI): (–) 183,5 [M–H⁺][–]; 368,4 [2M–H⁺][–]; 390,5 [2M–2H⁺+Na][–]; 406,4 [2M–2H⁺+K][–]; 553,4 [3M–H⁺][–]; 576,5 [3M–2H⁺+Na][–]; 591,4 [3M–2H⁺+K][–]

EA ($\text{C}_3\text{H}_9\text{NO}_4\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,7\text{HCl}$, $M_r = 228,6$): C 15,5 % (15,8 %), H 4,9 % (5,2 %), N 6,1 % (6,1 %), Cl 10,8 % (10,9 %)

2.4 Potenciometrická měření

Zásobní roztoky ligandů byly připraveny následujícím způsobem. Navážka ligandu stanovená diferenčním vážením byla kvantitativně převedena do okalibrované 50 ml odměrné baňky a rozpuštěna v deionizované vodě. Koncentrace zásobního roztoku ligandu byla zpřesněna při výpočtu disociačních konstant programem OPIUM.⁴¹

Roztoky dusičnanů měďnatého, zinečnatého a nikelnatého byly připraveny rozpuštěním navážek rekrystalizovaných solí v deionizované vodě. Jejich přesná koncentrace ($0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ přibližně přesně) byla stanovena chelatometricky.

Titrační roztok hydroxidu draselného (KOH) a roztok kyseliny dusičné (HNO_3) byl zakoupen od firmy Merck.

Deionizovaná voda, roztok kyseliny dusičné, roztoky dusičnanů kovů a roztoky ligandů byly pipetovány byretami s mikrometrickým šroubem o objemech $\sim 2,5 \text{ ml}$, $\sim 1,25 \text{ ml}$ a $\sim 0,5 \text{ ml}$ přesný objem každé z nich byl zjištěn hmotnostní kalibrací redestilovanou vodou (výrobce VŠCHT Pardubice a META Brno). Potenciál byl měřen kombinovanou skleněnou argentschloridovou elektrodou GK 240B na pH metru PHM 240 (s přesností $0,1 \text{ mV}$) a titrační roztok byl přidáván automatickou byretou 2-ml ABU 900 (s přesností $0,001 \text{ ml}$).

Titrace a kalibrace byly prováděny při teplotě $25,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ a při konstantní iontové síle roztoku $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (KNO_3) při použití deionizované vody. Inertní atmosféra byla tvořena argonem nasyceným vodní parou (pro nasycení vodní parou byl roztok argonu veden přes $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ roztok KNO_3). Počáteční objem při titracích a kalibracích byl vždy $\sim 5 \text{ ml}$. Titračním roztokem byl hydroxid draselný (KOH) o koncentraci $\sim 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Koncentrace ligandu v titrovaném roztoku byla $\sim 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Před každou sadou měření byla elektroda pro urychlení odezvy střídavě ponořena do kyselého a bazického roztoku (střídání po cca 5 min po dobu 30 min v $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ roztocích HCl a KOH). Po přípravě měřicí aparatury (důkladné odstranění bublin z hadic byrety, vymytí a vysušení měřicí nádoby, nastavení proudu inertního plynu, temperování aparatury) byly provedeny vždy dvě kalibrační titrace. Při nich byl titrován roztok vzniklý smísením $\sim 2,5 \text{ ml}$ zásobního roztoku HNO_3 s $\sim 2,5 \text{ ml}$ deionizované vody. Bylo titrováno roztokem KOH za stejných podmínek jako u vlastních titrací v rozmezí $1,8 - 12,1$ jednotek $-\log[\text{H}_3\text{O}^+]$. Postupně byly prováděny titrace samotného ligandu a systému ligand-kov, kterým vždy předcházela nová kalibrační titrace. Po každé titraci byl obsah titrační

nádobky odsán a vnitřek nádobky byl promyt 2x destilovanou vodou, 1x acetonem a vysušen.

Před titrováním samotného ligandu nebo systému ligand-kov byla provedena poloautomatická titrace, při které byla sledována rychlost ustavování rovnovážného napětí E na elektrodě a případný vznik sraženiny. Z pozorování změn na elektrodě byl určen pravděpodobný konec titrace. Podle této titrace byl následně vytvořen dávkový soubor pro řídicí program, který obsahoval mimo jiné příkazy určující: přidavek titračního činidla (ml), čekací dobu mezi přidavkem a odečítáním hodnoty E a konec titrace. Příkazy pro odlišné části titrační křivky byly spojeny do cyklů. Body ležící v ekvivalenci byly při titracích vynechány (hodnota potenciálu je v oblasti ekvivalence zatížena velkou chybou) zvětšením přidavku titračního činidla a současným prodloužením čekací doby v následujícím bodě, aby se napětí na elektrodě ustálilo. Celková doba titrace obvykle nepřesáhla 1 hodinu. Počet bodů titrace byl 35 – 75.

Pipetování zásobních roztoků a titrační poměry jsou uvedeny v **tab. 2.1 – tab. 2.3**.

Tab. 2.1: Pipetování roztoků při stanovování disociačních konstant ligandu H_3L^1 a konstant stability jeho komplexů

	H	L:M 1:1	L:M 2:1
HNO_3 , $c \sim 0,030 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (v $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)	$\sim 2,5 \text{ ml}$		
Ligand, $c \sim 0,025 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	$\sim 0,83 \text{ ml}$		
$\text{M}(\text{NO}_3)_2$, $c \sim 0,05 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	–	$\sim 0,40 \text{ ml}$	$\sim 0,20 \text{ ml}$
Deionizovaná voda	$\sim 1,7 \text{ ml}$	$\sim 1,3 \text{ ml}$	$\sim 1,5 \text{ ml}$

Tab. 2.2: Pipetování roztoků při stanovování disociačních konstant ligandu H_5L^2 a konstant stability jeho komplexů

	H	L:M 1:1	L:M 2:1	L:M 1:2
HNO_3 , $c \sim 0,030 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (v $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)	$\sim 2,5 \text{ ml}$			
Ligand, $c \sim 0,015 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	$\sim 1,1 \text{ ml}$			
$\text{M}(\text{NO}_3)_2$, $c \sim 0,05 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	–	$\sim 0,30 \text{ ml}$	$\sim 0,15 \text{ ml}$	$\sim 0,64 \text{ ml}$
Deionizovaná voda	$\sim 1,5 \text{ ml}$	$\sim 1,2 \text{ ml}$	$\sim 1,4 \text{ ml}$	$\sim 0,85 \text{ ml}$

Tab. 2.3: Pipetování roztoků při stanovování disociačních konstant ligandu $\mathbf{H_2L^3}$ a konstant stability jeho komplexů

	H	L:M 1:1	L:M 2:1
HNO_3 , $c \sim 0,030 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (v $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)	$\sim 2,5 \text{ ml}$		
Ligand, $c \sim 0,023 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$\sim 1,0 \text{ ml}$		
$\text{M}(\text{NO}_3)_2$, $c \sim 0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	–	$\sim 0,40 \text{ ml}$	$\sim 0,20 \text{ ml}$
Deionizovaná voda	$\sim 1,5 \text{ ml}$	$\sim 1,1 \text{ ml}$	$\sim 1,3 \text{ ml}$

Rovnovážné celkové konstanty stability jsou definovány následovně (pro přehlednost jsou vynechány náboje jednotlivých komponent).

$$\beta_{\text{mhl}} = [\text{M}_\text{m}\text{H}_\text{h}\text{L}_\text{l}]/[\text{M}]^{\text{m}} \cdot [\text{H}]^{\text{h}} \cdot [\text{L}]^{\text{l}} \quad (2.1)$$

Definice konstanty popisující protonizaci je zcela analogická.

$$\beta_{\text{hl}} = [\text{H}_\text{h}\text{L}_\text{l}]/[\text{H}]^{\text{h}} \cdot [\text{L}]^{\text{l}} \quad (2.2)$$

Vztah mezi celkovou konstantou β a konsektivní konstantou $\text{p}K_{\text{a}}$ je obecně.

$$\text{p}K_{\text{n}} = \log \beta_{\text{n}} - \log \beta_{(\text{n}-1)} \quad (2.3)$$

Vlastní matematické zpracování potenciometrických dat bylo provedeno pomocí programového balíku OPIUM⁴¹ podle následujícího postupu.

Nejprve byly z kalibrační titrace zjištěny hodnoty parametrů elektrody E_0 , S , J_{A} , J_{B} pro kalibrační funkci:

$$E = E_0 + S \times \log[\text{H}^+] + J_{\text{A}} \times [\text{H}^+] + J_{\text{B}} \times K_{\text{w}}/[\text{H}^+] \quad (2.4)$$

Poté byly jednotlivé titrační křivky přepočteny do škály pH v závislosti na přidavku titračního činidla. Následně byly nelineární regresí vypočteny hodnoty konstant, tedy $\log \beta_{\text{HL}}$ a $\log \beta_{\text{MHL}}$. Z těchto hodnot pak byly vypočteny teoretické titrační křivky a distribuční diagramy částic v jednotlivých systémech.

Za záporný dekadický logaritmus iontového součinu vody byla dosazena hodnota $pK_w = 13,78$ ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$). Pro výpočty rovnovážných konstant v systémech ligand-kov byly použity hodnoty konstant stability hydroxokomplexů daného iontu kovu, které byly převzaty z literatury.⁴²

3 Výsledky a diskuse

3.1 Syntéza ligandů

Kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(hydroxomethyl)fosfinová) (**H₃L¹**)

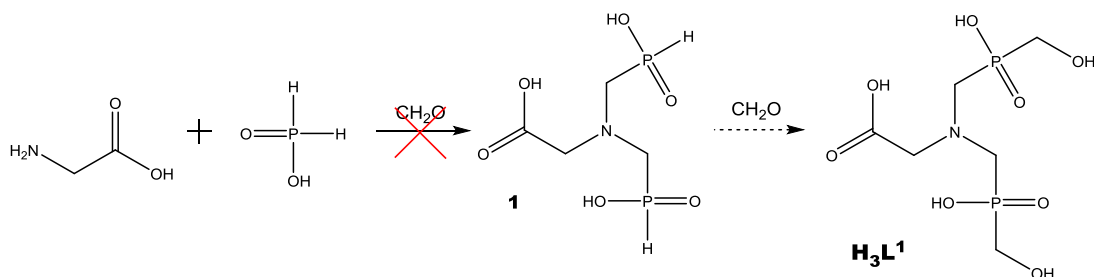


Schéma 3.1: Původně navržená syntéza ligandu **H₃L¹**

Původně navržená syntéza ligandu **H₃L¹** spočívala v reakci glycinu s kyselinou fosforovou a formaldehydem za vzniku P–H fosfinátu a následnou reakcí látky **1** s formaldehydem za vzniku ligandu **H₃L¹** (schéma 3.1). Byly vyzkoušeny různé reakční podmínky (teplota při reakci, molární poměry reaktantů, pH při reakci). Ani v jednom případě nebyl získán produkt v dostatečné čistotě a množství. Reakce probíhaly pomalu s malým výtěžkem nebo vznikaly obtížně čistitelné směsi meziproduktu **1** a vedlejších produktů reakce. Proto byl zvolen postup, který znázorňuje schéma 3.2.

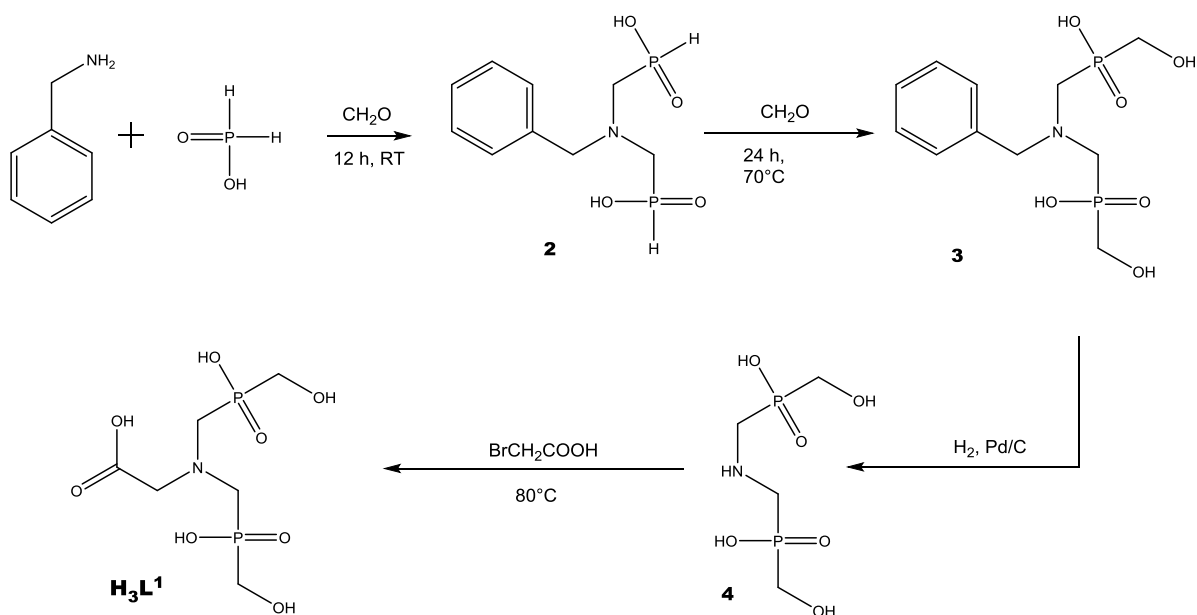


Schéma 3.2: Syntéza ligandu **H₃L¹**

Ligand **H₃L¹** byl připraven čtyřstupňovou syntézou. První tři reakční kroky byly převzaty z literatury.³⁷ V prvním kroku vznikal reakcí benzylaminu s kyselinou fosforovou a formaldehydem benzylovaný P–H bisfosfinát **2**. Benzylamin byl do reakční směsi přidáván za chlazení voda/led, aby se omezil vznik vedlejšího produktu (*N*-methylovaného derivátu). Surový produkt byl triturován v methanolu a následně rekrystalizován. Z látky **2** byl reakcí s formaldehydem za zvýšené teploty připraven benzylovaný hydroxomethylový derivát **3**. Během této reakce vznikají vedlejší produkty s krátkými formaldehydovými řetězci, které byly odstraněny několikanásobným odpařením s vodou. Následným krokem byla z látky **3** odstraněna chránicí benzylová skupina za vzniku produktu **4** kyseliny aminobis(methyl(hydroxymethyl)fosfinové). Posledním krokem bylo zavedení methylenkarboxylové skupiny reakcí derivátu **4** s kyselinou bromoctovou v bazickém prostředí. Reakční směs byla přečištěna chromatograficky kvůli odstranění vedlejších produktů reakce a zbytků reaktantů, které byly přidávány v přebytku. Kvůli ztrátám při chromatografickém čištění a následném srážení byl výtěžek reakce nízký (kolem 20 %). Ligand byl po vysušení získán ve formě nažloutlého prášku. Vzhledem k hygroskopičnosti byl ligand uchováván v exsikátoru nad P₂O₅ nebo v lednici ve vialce obalené parafilmem.

Kyselina *N*-karboxymethyl-aminobis(methyl(2-karboxyethyl)fosfinová) (**H₅L²**)

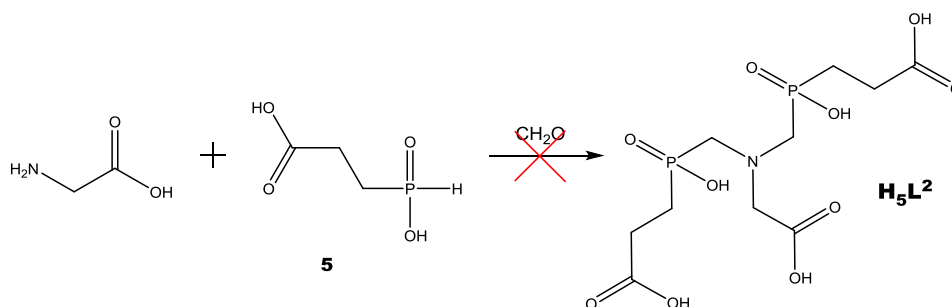


Schéma 3.3: Původně navržená syntéza ligandu **H₅L²**

Stejně jako u ligandu **H₃L¹** byla zkoušena jednokroková syntéza Mannichovského typu (**schéma 3.3**). Reakce glycinu, formaldehydu a kyseliny 2-karboxyethylfosfinové nebyla úspěšná. Byly zkoušeny různé reakční podmínky. Reakce neprobíhaly vůbec nebo za vzniku obtížně čistitelných směsí.

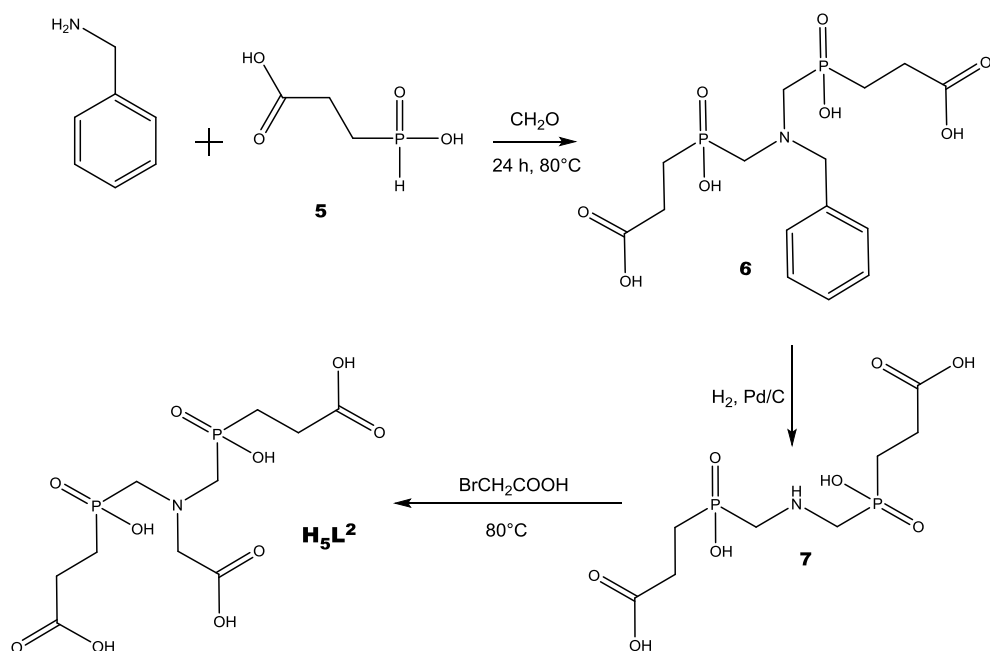


Schéma 3.4: Syntéza ligandu **H₅L²**

Následný postup (**schéma 3.4**) vycházel z dříve publikované syntézy bisfosfinátového analogu iminodioctové kyseliny.³⁷ Prvním krokem byla reakce benzylaminu s kyselinou 2-karboxyethylfosfinovou a formaldehydem. Reakce probíhala za zvýšené teploty, proto nebylo nutné chladit reakční směs během přidávání benzylaminu. Vedlejší produkty neobsahující benzylovou skupinu byly odstraněny gradientovou chromatografií na slabém kationtovém iontoměniči. Vodou byly odstraněny produkty bez benzylové skupiny. Po snížení polaritý mobilní fáze byl eluován produkt **6**. V následujícím kroku byla odstraněna chránící benzylová skupina. Produkt **7** vykazoval omezenou stabilitu ve vodných roztocích. V kyselých roztocích dochází interakci karboxylové skupiny s aminovou skupinou a tvorbě šestičlenného laktamového kruhu. Posledním krokem byla reakce derivátu kyseliny iminodioctové s kyselinou bromoctovou v bazickém prostředí. Reakce probíhala s vysokou konverzí. Minoritní nečistoty byly odstraněny sloupcovou chromatografií. Čištění však nebylo příliš efektivní, proto je výtěžek reakce nízký (kolem 20 %). Po srážení THF a vysušení v exsikátoru byl získán ligand v podobě prášku.

3,5-dihydroxo-3,5-dioxo-1,3,5-azadifosfinan (H_2L^3)

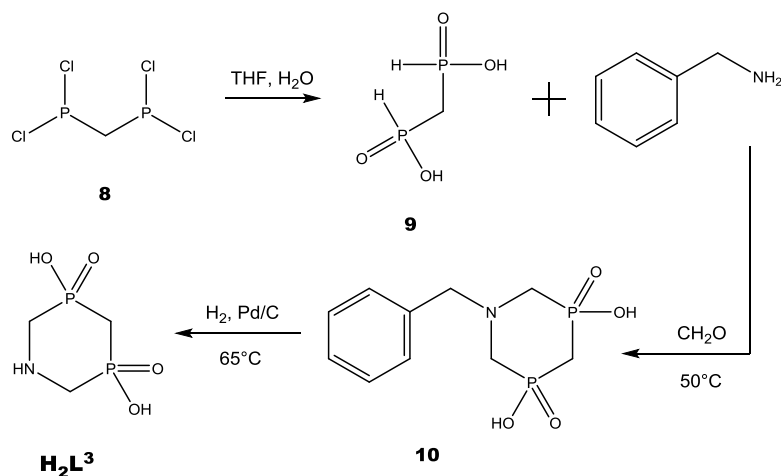


Schéma 3.5: Syntéza ligandu H_2L^3

Cyklický aminodifosfinát byl připraven třístupňovou syntézou (**schéma 3.5**). První krok vycházel z literatury.^{39,40} Bis(dichlorofosfino)methan byl hydrolyzován za vzniku kyseliny methylenidifosfinové. Připravená methylenidifosfinová kyselina dále reagovala s formaldehydem a benzylaminem za vzniku cyklického aminodifosfinátu (preference šestičlenného cyklu). Během reakce vznikaly nečistoty, které byly odstraněny chromatografií na slabém kationtovém iontoměniči a sloupcovou chromatografií na silikagelu. Čištění nebylo příliš efektivní a docházelo při něm k ztrátám. Velká část produktu zůstávala ve frakcích spolu s nečistotami, proto je výtěžek reakce nízký (jen okolo 20 %). Posledním krokem syntézy bylo odstranění chránící benzylové skupiny. Reakce probíhala s vysokou konverzí. Stejně jako v předešlém kroku docházelo k velkým ztrátám při chromatografickém čištění. Produkt byl po odpaření získán ve formě prášku.

3.2 Acidobazické vlastnosti

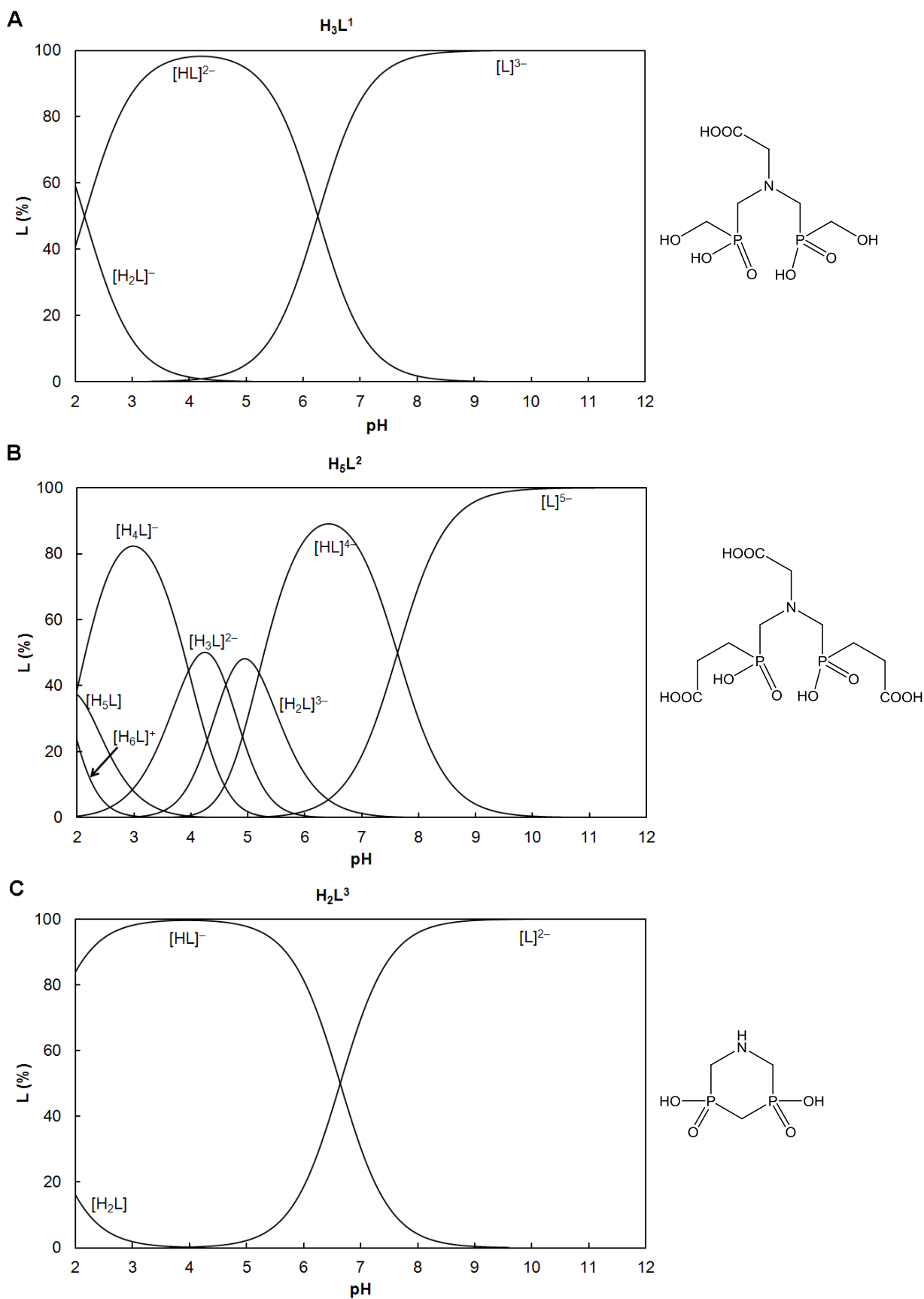
Potenciometrickými titracemi byly stanoveny hodnoty disociačních konstant ligandů H_3L^1 , H_5L^2 a H_2L^3 . Získané hodnoty jsou shrnuty v **tab. 3.1**.

U ligandů H_3L^1 a H_2L^3 byly stanoveny dvě disociační konstanty. Distribuční diagramy ligandů jsou si velmi podobné. V rozmezí pH 2 – 12 v roztoku vznikají tři částice a to dvakrát a jednou protonizovaná a plně deprotonizovaná (**obr. 3.2 A, C**). Při pH 2 obsahuje titrovaný roztok směs dvakrát protonizovaného ligandu a jednou protonizovaného ligandu, jehož zastoupení roste kolem pH 4 až téměř na 100%. Plně deprotonizovaná forma ligandu se začíná tvořit při pH 4 a od pH 8 je dominantní částicí v roztoku u obou ligandů.

U ligandu H_5L^2 bylo stanoveno šest disociačních konstant. V rozmezí pH 2 – 12 vzniká v roztoku sedm částic a to $[\text{H}_6\text{L}]^+$, $[\text{H}_5\text{L}]$, $[\text{H}_4\text{L}]^-$, $[\text{H}_3\text{L}]^{2-}$, $[\text{H}_2\text{L}]^{3-}$, $[\text{HL}]^{4-}$ a $[\text{L}]^{5-}$ (**obr. 3.2 B**). Při pH 2 obsahuje titrovaný roztok směs částic $[\text{H}_6\text{L}]^+$, $[\text{H}_5\text{L}]$ a $[\text{H}_4\text{L}]^-$. Při pH 3 má částice $[\text{H}_4\text{L}]^-$ zastoupení kolem 80 % a je dominantní částicí v roztoku. Od pH 2 a 3 začínají v roztoku vznikat částice $[\text{H}_3\text{L}]^{2-}$ a $[\text{H}_2\text{L}]^{3-}$, které dosahují maximálního zastoupení 50 % mezi pH 4 a 5. Od pH 4 narůstá zastoupení částice $[\text{HL}]^{4-}$, která dosahuje vrcholu 90 % při pH 6,5. Plně deprotonizovaná forma ligandu se začíná tvořit při pH 6 a od pH 9 je dominantní částicí v roztoku.

Tab 3.1: Celkové disociační konstanty zkoumaných ligandů ($c_{\text{lig}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25 °C)

	H_3L^1	H_5L^2	H_2L^3
$\log\beta_{\text{HL}}$	6,25(2)	7,63(1)	6,64(1)
$\log\beta_{\text{H}_2\text{L}}$	8,42(2)	12,82(2)	7,93(1)
$\log\beta_{\text{H}_3\text{L}}$	-	17,44(1)	-
$\log\beta_{\text{H}_4\text{L}}$	-	21,40(1)	-
$\log\beta_{\text{H}_5\text{L}}$	-	23,38(2)	-
$\log\beta_{\text{H}_6\text{L}}$	-	25,18(2)	-



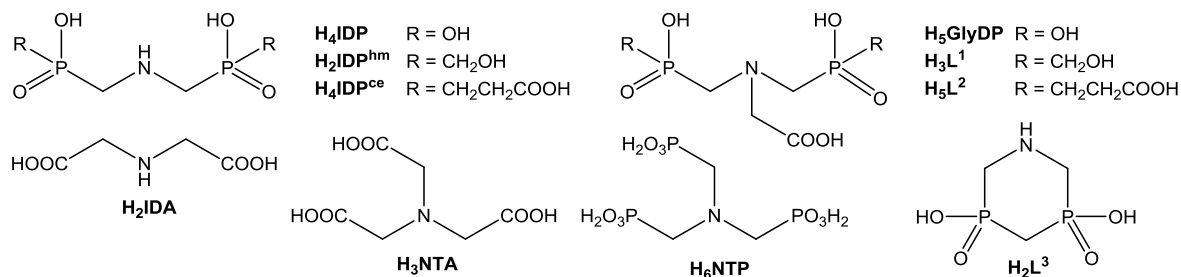
Obr. 3.2: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem ligandů na pH ($c_{\text{lig}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)

První konsektivní konstanty odpovídají u všech studovaných ligandů deprotonizaci atomu dusíku (**tab. 3.2**). V porovnání s hodnotami pK_{a1} karboxylových a fosfonových analogů, jsou nižší o několik řádů. To ukazuje na silný $-I$ efekt fosfinátové skupiny. Přítomnost dvou fosfinátových skupin tak výrazně snižuje elektronovou hustotu na atomu dusíku a snižuje tak bazicitu ligandu. Porovnáme-li hodnoty konstant $\mathbf{H_3L^1}$ s $\mathbf{H_2IDP^{hm}}$ a $\mathbf{H_5L^2}$ s $\mathbf{H_4IDP^{ce}}$, nejsou mezi ligandy výrazné rozdíly. Je tedy vidět, že přidání pendantní karboxylové skupiny nemá na acidobazické vlastnosti zásadní vliv. Stejný trend je vidět u $\mathbf{H_2IDA}$ a $\mathbf{H_3NTA}$.

Druhá disociační konstanta ligandu $\mathbf{H_3L^1}$ ($pK_{a2} = 2,71$) odpovídá deprotonizaci karboxylové skupiny, stejně jako tři disociační konstanty ligandu $\mathbf{H_5L^2}$ ($pK_{a2} = 5,19$, $pK_{a3} = 4,62$, $pK_{a4} = 3,96$). Poslední dvě disociační konstanty ligandu $\mathbf{H_5L^2}$ ($pK_{a5} = 1,98$, $pK_{a6} = 1,80$) odpovídají deprotonizaci fosfinátových skupin, tak jako druhá disociační konstanta ligandu $\mathbf{H_2L^3}$ ($pK_{a2} = 1,29$). Hodnoty disociačních konstant zbylých fosfinátových skupin jsou příliš nízké pro stanovení potenciometrickými titracemi ($\log K < 1$). Hodnoty disociačních konstant karboxylových a fosfinových skupin jsou v očekávaném rozsahu.

Tab. 3.2: Disociační konstanty zkoumaných ligandů a strukturně příbuzných sloučenin^{37,43}
($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, 25°C)

	$\mathbf{H_3L^1}$	$\mathbf{H_5L^2}$	$\mathbf{H_2L^3}$	$\mathbf{H_2IDP^{hm}}$	$\mathbf{H_4IDP^{ce}}$	$\mathbf{H_2IDA}$	$\mathbf{H_4IDP}$	$\mathbf{H_3NTA}$	$\mathbf{H_6NTP}$	$\mathbf{H_5GlyDP}$
pK_{a1}	6,25	7,63	6,64	6,94	7,30	9,36	10,87	9,66	12,6	11,3
pK_{a2}	2,71	5,19	1,29	0,92	4,69	2,62	6,10	2,52	7,22	6,4
pK_{a3}	-	4,62	-	-	3,93	1,77	5,04	1,81	5,85	5,01
pK_{a4}	-	3,96	-	-	-	-	1,2	1,0	4,62	2,22
pK_{a5}	-	1,98	-	-	-	-	-	-	1,5	1,8
pK_{a6}	-	1,80	-	-	-	-	-	-	2,0	-



Obr. 3.1: Vzorce ligandů uvedených v **tab. 3.2**

3.3 Koordinační vlastnosti

Potenciometrickým měřením byly pro ligandy H_3L^1 , H_5L^2 a H_2L^3 stanoveny konstanty stability s ionty kovů Cu^{2+} , Zn^{2+} a Ni^{2+} . Získané hodnoty jsou shrnuty v **tab. 3.3**.

Všechny ligandy byly titrovány v poměrech L:M 1:1 a 2:1. Ligand H_5L^2 byl titrován i v poměru L:M 1:2. V řadě systémů docházelo ke vzniku nerozpustných fází nebo srážení hydroxidů kovů, které znemožňovalo studium těchto systémů v celém rozsahu pH. Ve většině systémů je dominantní komplex v poměru L:M 1:1. Ligandy H_3L^1 a H_2L^3 tvoří v přítomnosti nadbytku ligandu i komplexy v poměru L:M 2:1 s ionty Cu^{2+} a Ni^{2+} . Ligand H_5L^2 tvoří v přítomnosti nadbytku kovu dinukleární komplexy.

Zastoupení volného kovu při titracích ligandu H_3L^1 se na začátku titrace pohybovalo mezi 20 – 60 %. Ve všech systémech H_3L^1 :M vznikal komplex $[\text{M}(\text{L})]^-$ a prototizovaná částice $[\text{M}(\text{HL})]$. S ionty Cu^{2+} a Ni^{2+} tvořil ligand od pH 8 hydroxokomplexy. Na **obr. 3.3** a **obr. 3.4** jsou znázorněny distribuční diagramy.

Zastoupení volného kovu při titracích ligandu H_5L^2 se na začátku titrace pohybovalo v rozmezí 15 – 65 %. Systémy H_5L^2 :M 1:1 a 2:1 jsou stejné (**obr. 3.5** a **obr. 3.6**). Dominantní částicí je od pH 4 do pH 12 komplex $[\text{M}(\text{L})]^{3-}$, který dosahuje zastoupení 100 %. V kyselé oblasti se dále tvoří protonizované komplexy $[\text{M}(\text{H}_3\text{L})]$ a $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})]^-$, které mají maximální zastoupení v rozmezí 60 – 90 %. V bazické oblasti dochází k tvorbě hydroxokomplexů. Při titracích s nadbytkem kovu (**obr. 3.7**) docházelo k tvorbě komplexů $[\text{M}_2(\text{HL})]$ a $[\text{M}_2(\text{L})]^-$, které měly maximální zastoupení kolem 40 %. Dále vznikaly několikrát protonizované komplexy v poměru L:M 1:1.

Ve všech systémech H_2L^3 :M je dominantní částicí komplex $[\text{M}(\text{L})]$, který dosahuje zastoupení 80 %. Zastoupení volného kovu na začátku titrací je až 100 %. Distribuční diagramy jednotlivých systémů jsou zobrazeny na **obr. 3.8** a **obr. 3.9**. Systémy H_2L^3 : Cu^{2+} a H_2L^3 : Ni^{2+} jsou velmi podobné. Během titrace vznikají částice $[\text{M}(\text{L})]$ a $[\text{M}(\text{L})_2]^{2-}$. Částice $[\text{Cu}(\text{L})_2]^{2-}$ se začíná tvořit při pH 3 a částice $[\text{Ni}(\text{L})_2]^{2-}$ se tvoří při pH 4. S ionty Zn^{2+} vznikají v roztoku dva komplexy $[\text{Zn}(\text{L})]$ a $[\text{Zn}(\text{L})(\text{OH})]^-$, který se začíná tvořit při pH 5.

Tab. 3.3: Celkové konstanty stability $\log\beta$ zkoumaných ligandů ($I = 0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, 25°C)

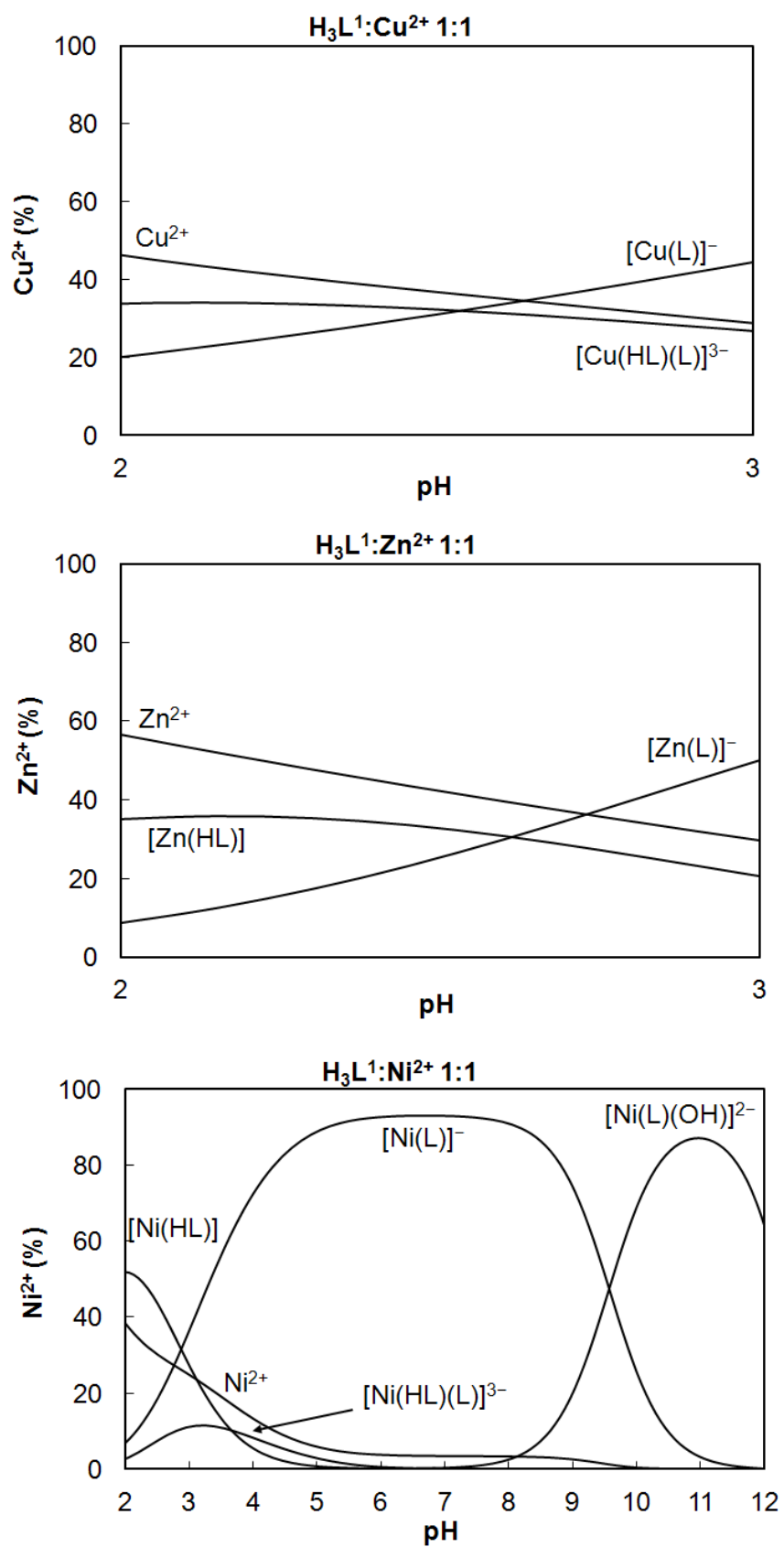
	Cu^{2+}			Zn^{2+}			Ni^{2+}		
	H_3L^1	H_5L^2	H_2L^3	H_3L^1	H_5L^2	H_2L^3	H_3L^1	H_5L^2	H_2L^3
$[\text{M}(\text{L})]$	7,58(1)	11,11(2)	5,60(2)	6,48(1)	9,76(4)	4,29(2)	6,76(3)	9,40(4)	6,76(3)
$[\text{M}(\text{HL})]$	-	16,07(3)	-	9,09(2)	14,61(7)	-	9,63(4)	14,34(6)	-
$[\text{M}(\text{H}_2\text{L})]$	-	20,69(2)	-	-	19,53(2)	-	-	19,12(2)	-
$[\text{M}(\text{H}_3\text{L})]$	-	24,02(2)	-	-	22,69(2)	-	-	22,34(1)	-
$[\text{M}(\text{L})(\text{OH})]$	-	1,18(6)	-	-	-0,54(6)	-2,84(9)	-2,81(2)	-2,73(6)	-
$[\text{M}(\text{L})(\text{OH})_2]$	-	-10,49(7)	-	-	-12,07(7)	-	-	-	-
$[\text{M}(\text{L})_2]$	12,13(7)	-	9,48(9)	-	-	-	10,61(5)	-	8,26(8)
$[\text{M}(\text{L})(\text{HL})]$	17,75(1)	-	-	-	-	-	15,83(6)	-	-
$[\text{M}(\text{L})_2(\text{OH})]$	2,90(5)	-	-	-	-	-	-	-	-
$[\text{M}(\text{L})_2(\text{OH})_2]$	-8,31(7)	-	-	-	-	-	-	-	-
$[\text{M}_2(\text{L})]$	-	14,15(3)	-	-	12,82(5)	-	-	12,55(5)	-
$[\text{M}_2(\text{HL})]$	-	18,74(4)	-	-	17,71(6)	-	-	17,41(6)	-

Stabilita komplexů je ovlivněna počtem donorových atomů ligandu a bazicitou atomu dusíku. Přidáním pendantní skupiny dochází k nárůstu hodnot konstant stability, což je vidět z porovnání ligandů H_2IDA a H_3NTA a jejich fosfonových analogů H_4IDP a H_6NTP . Tomuto trendu odpovídají hodnoty konstant stability ligandů H_3L^1 a H_5L^2 a $\text{H}_2\text{IDP}^{\text{hm}}$.

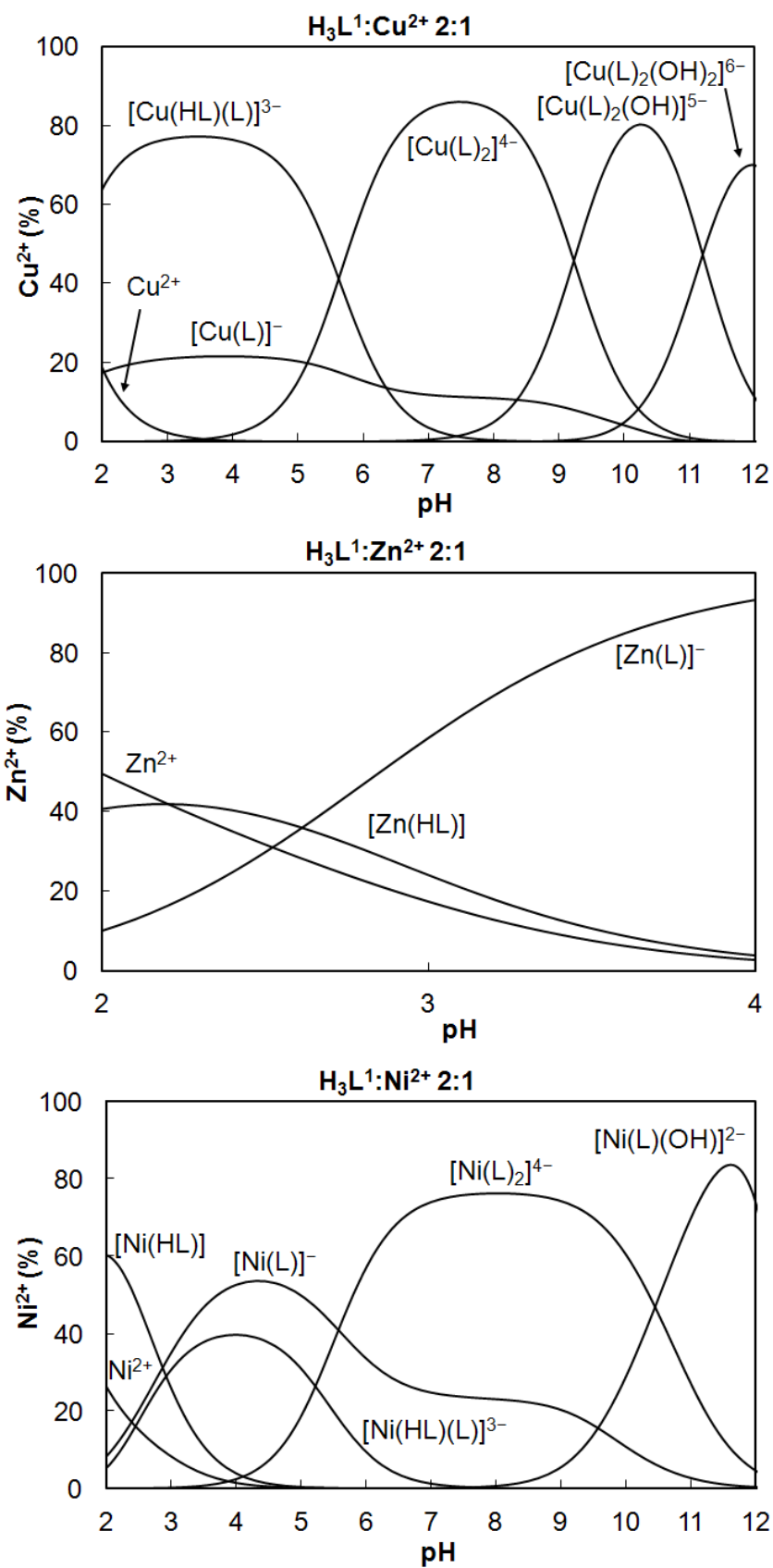
Stabilita komplexů ligandů H_3L^1 , H_5L^2 a H_2L^3 s ionty kovů roste v řadě $\text{Zn}^{2+} < \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+}$, což odpovídá Irving-Williamsově řadě. Z obecného trendu vyčnívá cyklický aminodifosfinát H_2L^3 , který s ionty Cu^{2+} tvoří méně stabilní komplexy než ligand $\text{H}_2\text{IDP}^{\text{hm}}$, zatímco u komplexů se Zn^{2+} a Ni^{2+} je tomu naopak. Příčinou je protažení pravidelného oktaedru ve směru axiální osy u iontu Cu^{2+} , v důsledku John-Tellerovské distorze. Ligand H_2L^3 však umožňuje pouze faciální koordinaci a jeho geometrie je zřejmě pro takovou koordinaci na iont Cu^{2+} nevhodná.

Tab. 3.4: Konstanty stability $\log K_{\text{ML}}$ zkoumaných ligandů a strukturně příbuzných sloučenin^{37,43} ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$)

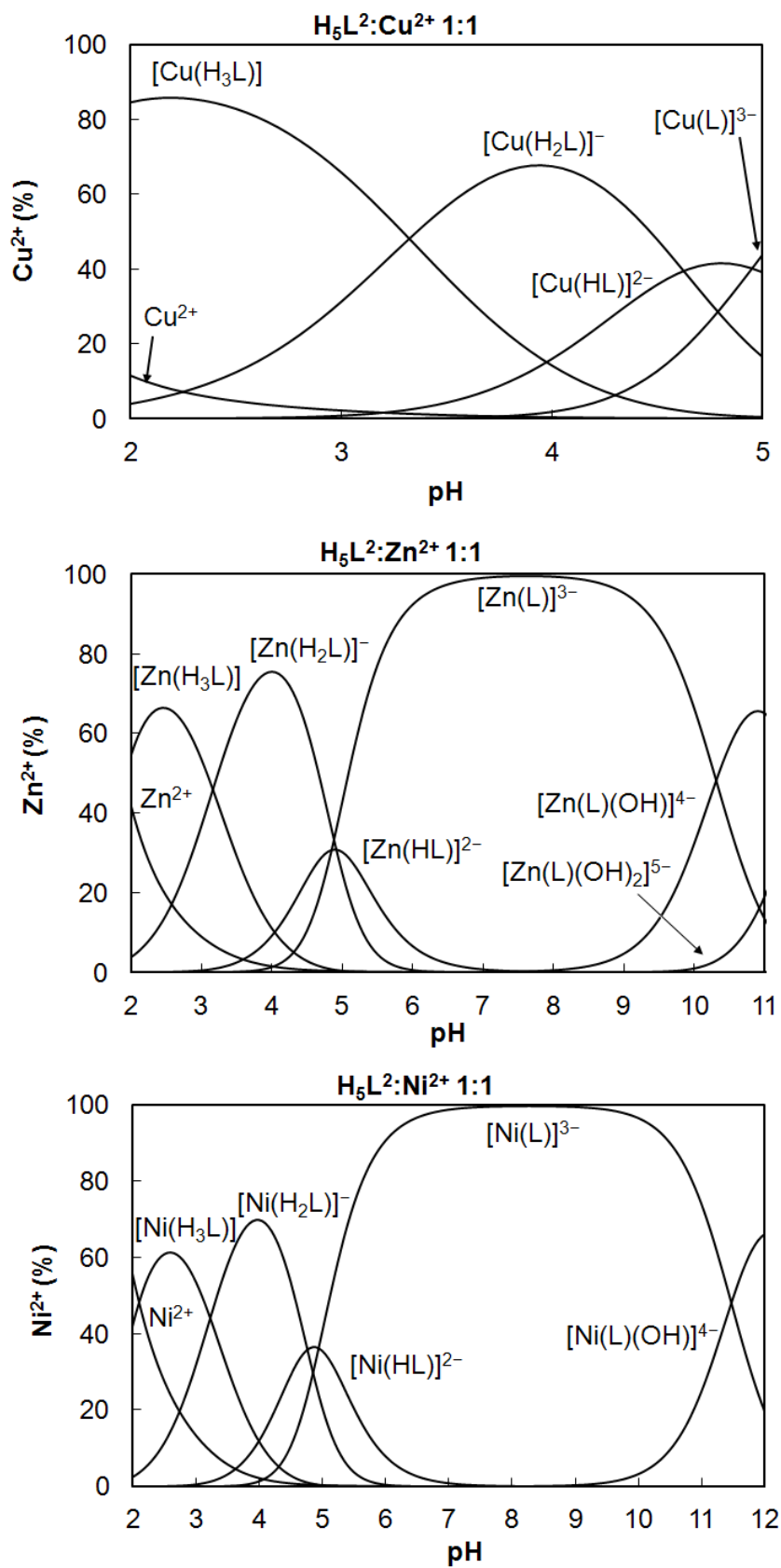
	H_3L^1	H_5L^2	H_2L^3	$\text{H}_2\text{IDP}^{\text{hm}}$	H_2IDA	H_4IDP	H_3NTA	H_6NTP	H_5GlyDP
Cu^{2+}	8,27	11,11	5,60	6,51	10,56	12,92	13,0	17,3	15,9
Zn^{2+}	6,48	9,76	4,29	3,84	7,15	9,03	10,66	14,8	13,9
Ni^{2+}	6,76	9,40	4,99	4,08	8,3	8,32	11,51	11,6	12,0



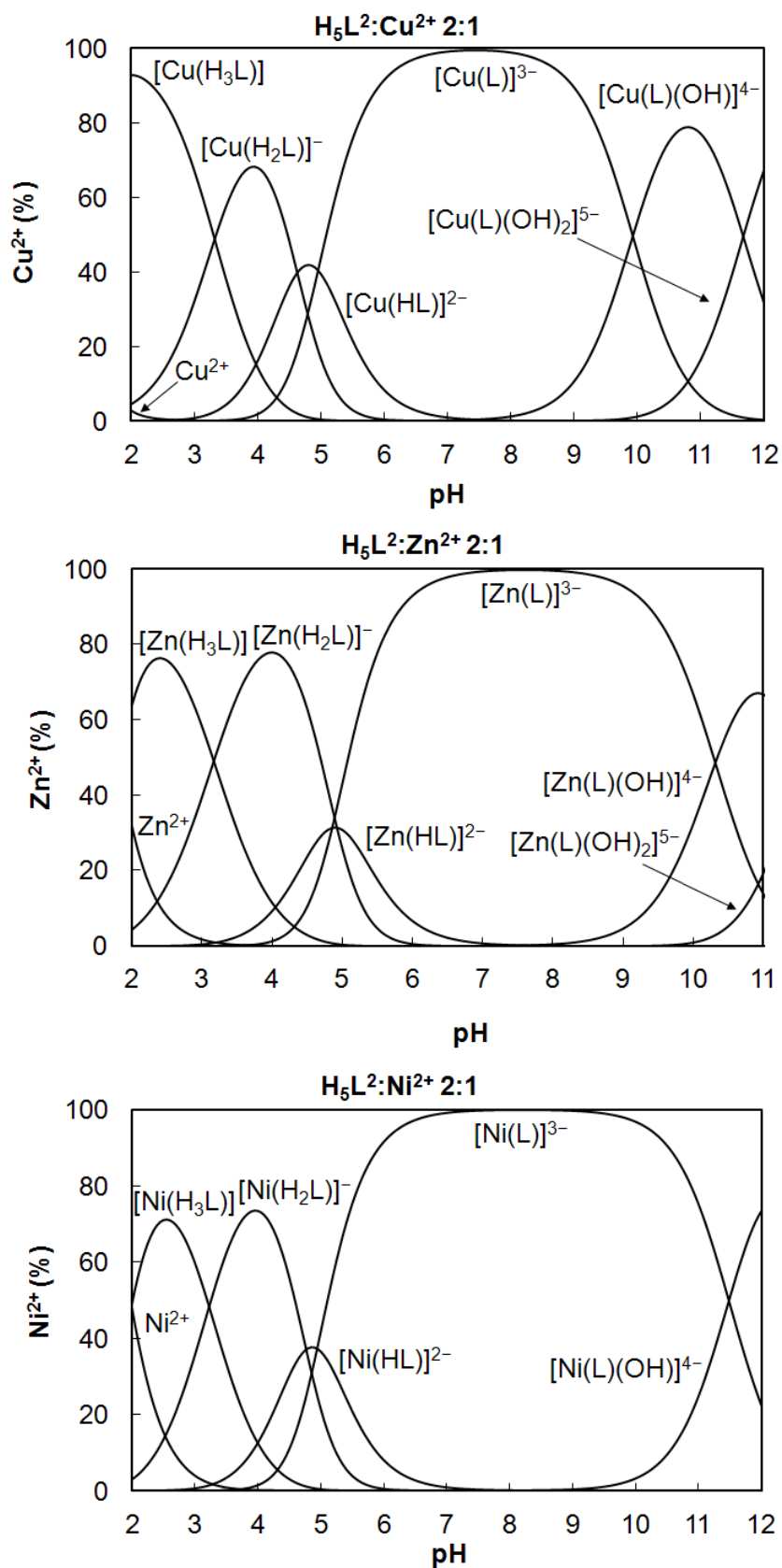
Obr. 3.3: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_L = c_M = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$)



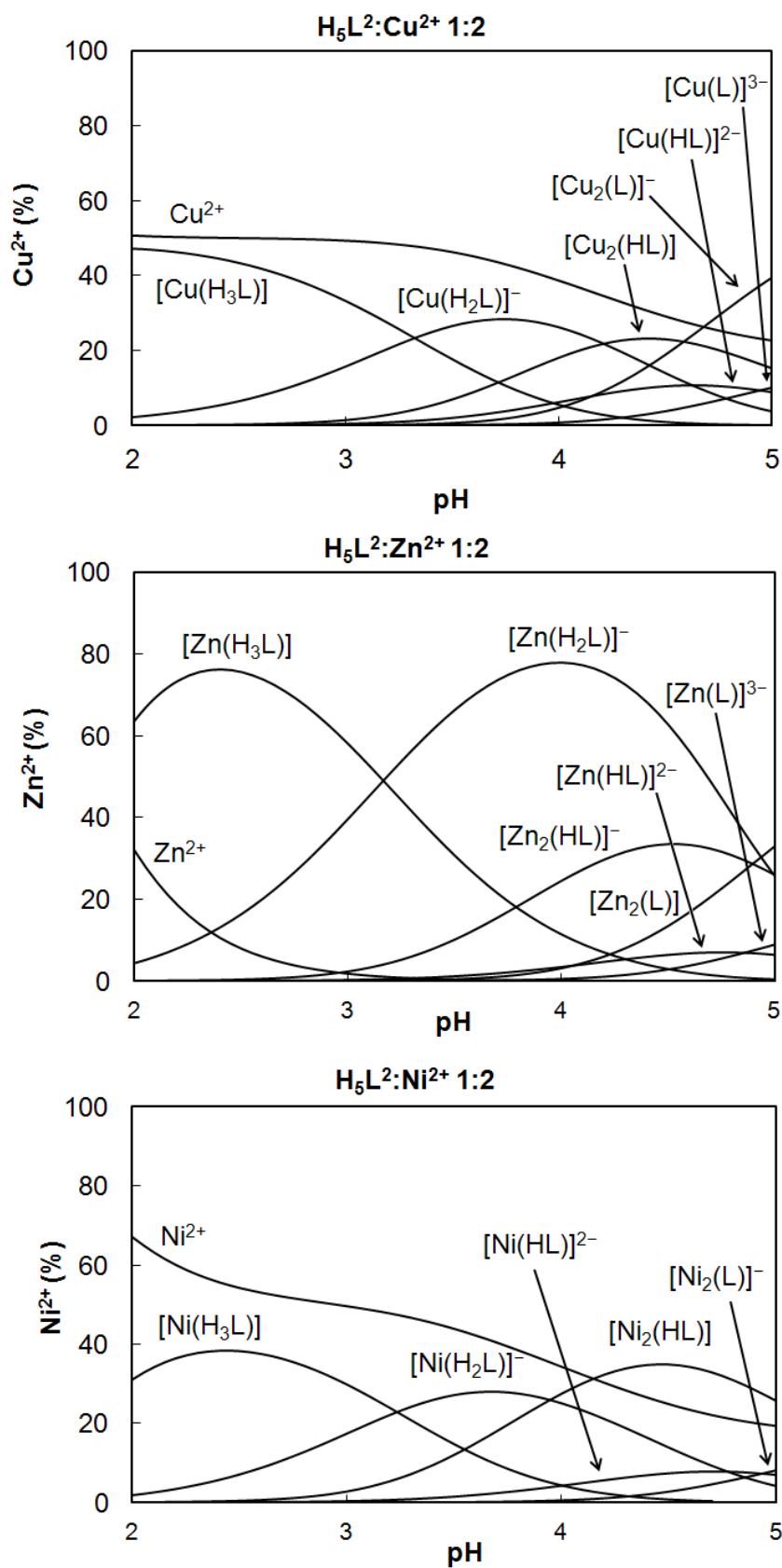
Obr. 3.4: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_L = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $c_M = 2 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)



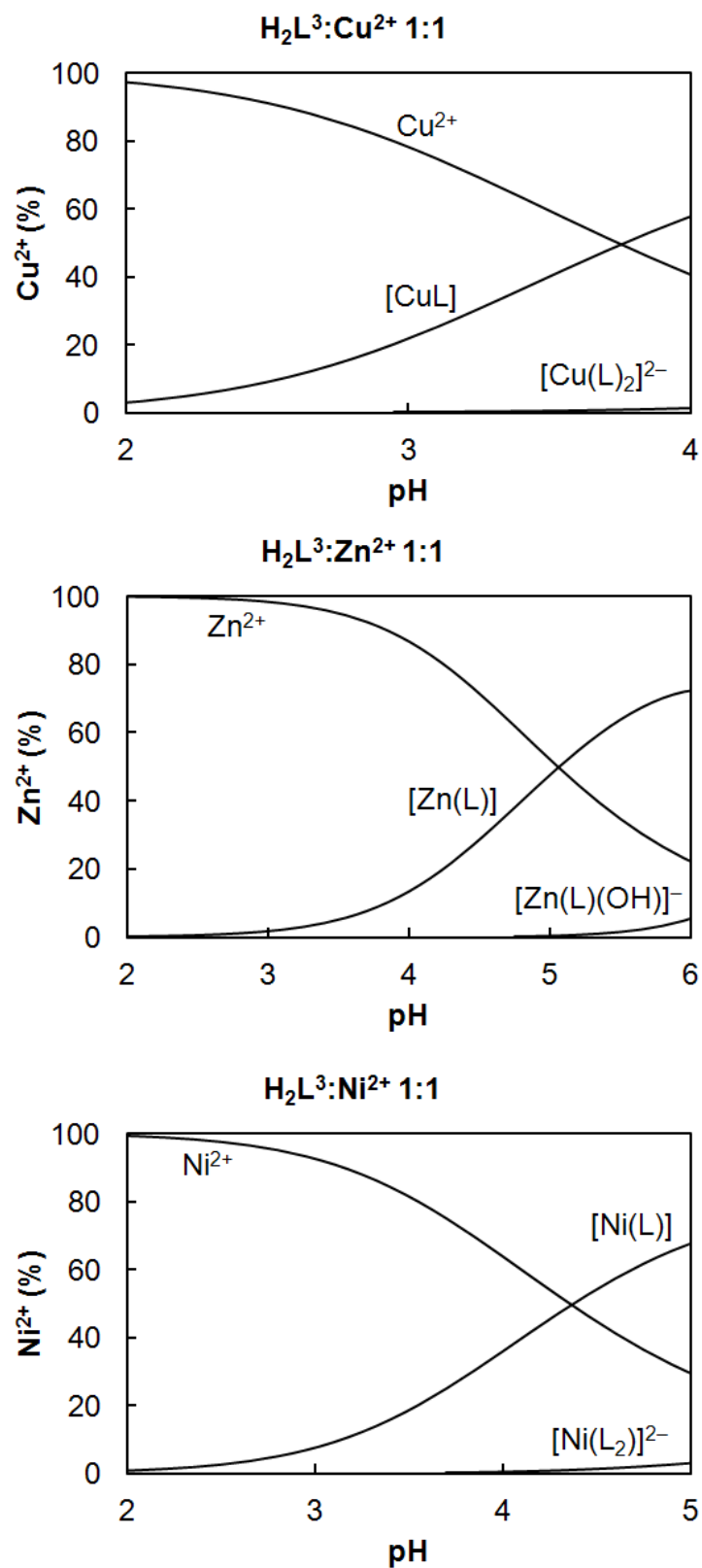
Obr. 3.5: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_{\text{L}} = c_{\text{M}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)



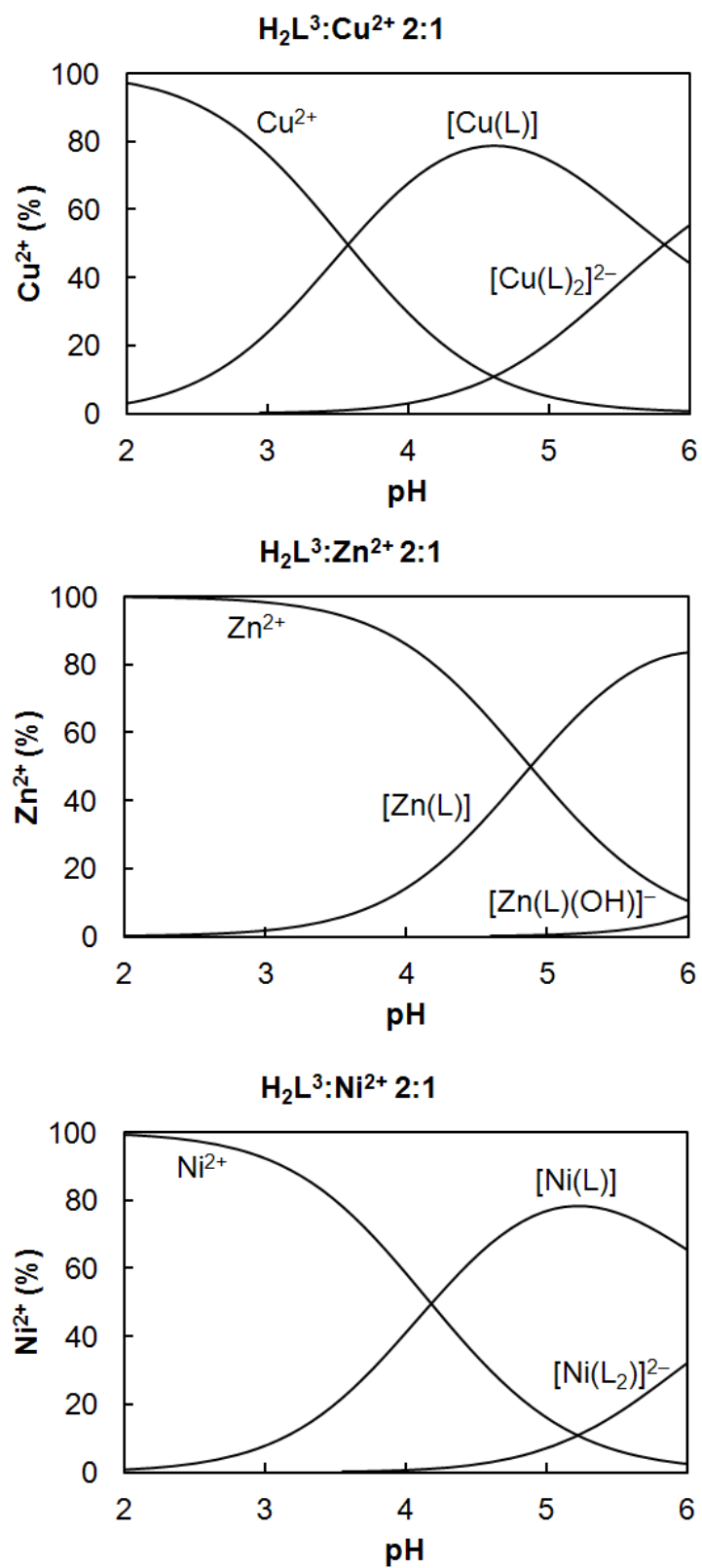
Obr. 3.6: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_L = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $c_M = 2 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)



Obr. 3.7: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_{\text{L}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $c_{\text{M}} = 8 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)



Obr. 3.8: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_{\text{L}} = c_{\text{M}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$)



Obr. 3.9: Distribuční diagramy závislosti jednotlivých forem komplexů na pH ($c_{\text{L}} = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $c_{\text{M}} = 2 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$, 25°C)

4 Závěr

V rámci této diplomové práce byly zkoumány tři ligandy. Dva lineární aminodifosfináty H_3L^1 a H_5L^2 a jeden cyklický aminodifosfinát H_2L^3 byly připraveny reakcemi Mannichovského typu. Ligandy se podařilo připravit v nízkém až středním výtěžku.

Potenciometrickými titracemi byly stanoveny protonizační konstanty zkoumaných látek. Ukázalo se, že připravené látky mají nízkou bazicitu atomu dusíku. Dále bylo zjištěno, že přidání pendantní karboxylové skupiny nemá výrazný vliv na acidobazické vlastnosti ligandů.

Byly stanoveny konstanty stability s ionty Cu^{2+} , Zn^{2+} a Ni^{2+} . Navázáním methylkarboxylové skupiny došlo ke zvýšení konstant stability. V důsledku nízké bazicity dusíkového atomu však studované ligandy tvoří s ionty dvojmocných kovů méně stabilní komplexy než jejich strukturně podobné aminokarboxylové a animofosfonové kyseliny. To odpovídá obecnému trendu konstant stability: aminofosfinové < aminokarboxylové < aminofosfonové kyseliny.

5 Literatura

1. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.: *Chemistry of the Elements*. 2nd ed. Oxford, Butterworth-Heinemann 1998
2. Hariguchi, M.; Kandatsu, M.: *Nature* **184** 901 (1959)
3. Baer, E.; Stanacev, N. Z.: *J. Biol. Chem.* **239** 3209 (1964)
4. Collinsová, M.; Jiráček, J.: *Curr. Med. Chem.* **7**, 629 (2000)
5. Kubíček, V.; Vojtíšek, P.; Rudovský, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.: *Dalton Trans.* 3927 (2003)
6. Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł.: *J. Med. Chem.* **54**, 5955 (2011)
7. Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mestalerz, P.: *J. Med. Chem.* **29** 2212 (1986)
8. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (Eds.): *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*. New York, John Wiley and Sons 2000
9. Abdel-Meguid, S. S.; Zhao, B.; Murthy, K. H. M.; Winborne, E.; Choi, J.-K.; DesJarlais, R. J.; Minnich, M. D.; Culp, J. S.; Debouck, C.; Tomaszek, T. A.; Meek, T. D. and Dreyer, G. B.: *Biochemistry* **32** 7972 (1993)
10. Sikorski, J. A.; Gruys, K. J.: *Acc. Chem. Res.* **30** 2 (1997)
11. Kubíček, V.: *Diplomová práce*, katedra anorganické chemie PŘF UK (2001)
12. Wilder, L.; Jaeggi, K. A.; Glatt, M.; Müller, K.; Bachmann, R.; Bisping, M.; Born, A.-R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R.: *J. Med. Chem.* **45** 3721 (2002)
13. Bartl, R.; Frisch, B.; Tresckow, E.; Bartl, C.: *Bisphosphonates in Medical Practice*. Berlin Heidelberg, Springer 2007
14. Matczak-Jon, E.; Videnova-Adrabińska, V.: *Coord. Chem. Rev.* **249** 2458 (2005)
15. Einhäuser, Th. J.; Galanski, M.; Vogel, E.; Keppler, B. K.: *Inorg. Chim. Acta* **257** 265 (1997)
16. Bloemink, M. J.; Dorenbos, J. P.; Heeterbrij, R. J.; Keppler, B. K.; Reedijk, J.; Zahn, H.: *Inorg. Chem.* **33** 1127 (1994)
17. Galanski, M.; Slaby, S.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K.: *J. Med. Chem.* **46** 4946 (2003)
18. Bianchi, A.; Calabi, L.; Corana, F.; Fontana, S.; Losi, P.; Maiocchi, A.; Paleari, L.; Valtancoli, B.: *Coord. Chem. Rev.* **204** 309 (2000)
19. Pickersgill, I. F.; Rapoport, H.: *J. Org. Chem.* **65** 4048 (2000)

20. Hermann, P.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Lukeš, I.: *Dalton Trans.* 3027 (2008)
21. Lukeš, I.; Kotek, J.; Vojtíšek, P.; Hermann, P.: *Coord. Chem. Rev.* **216-217** 287 (2001)
22. Lubal, P.; Kývala, M.; Hermann, P.; Holubová, J.; Rohovec, J.; Havel, J.; Lukeš, I.: *Polyhedron* **20** 47 (2001)
23. Xu, T.-L.; Gong, N.: *Prog. Neurobiol.* **91** 349 (2010); (b) Zafra, F.; Giménez, C.: *Crit. Rev.* **60** 810 (2008)
24. Řehoř, I.: *Diplomová práce*, katedra anorganické chemie PřF UK (2006)
25. Buglyó, P.; Kiss, T.; Dyba, M.; Jezowska-Bojczuk, M.; Kozłowski, H.; Bouhsina, S.: *Polyhedron* **16** 3447 (1997)
26. Kilyén, M.; Lakatos, A.; Latajka, R.; Labádi, I.; Salifoglou, A.; Raptopoulou, H.; Kozłowski, H. and Kiss, T.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 3578 (2002)
27. Popov, K.; Popov, A.; Rönkkömäki, H.; Lajunen, L. H. J.; Hannu-Kuure, M.; Vendilo, A.; Tsiur'nikova, N.: *Inorg. Chim. Acta* **344** 1 (2003)
28. Popov, A.; Rönkkömäki, H.; Popov, K.; Lajunen, L. H. J.; Vendilo, A.: *Inorg. Chim. Acta* **353** 1 (2003)
29. Sawada, K.; Duan, W.; Ono, M.; Satoh, K.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 919 (2000)
30. Westerback, S.; Rajan, K. S.; Martell, A. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **87** 2567 (1965)
31. Appleton, T. G.; Hall, J. R.; McMahon, I. J.: *Inorg. Chem.* **25** 726 (1986)
32. Appleton, T. G.; Byriel, A.; Hall, J. R.; Kennard, C. H. L.; Lynch, D. E.; Sinkinson, J. A.; Smith, G.: *Inorg. Chem.* **33** 444 (1994)
33. Sawada, K.; Araki, T.; Suzuki, T.: *Inorg. Chem.* **26** 1199 (1987)
34. Carter, R. P.; Carroll, L.; Irani, R. R.: *Inorg. Chem.* **6** 939 (1967)
35. Menelaou, M.; Daskalakis, M.; Mateescu, A.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Mateescu, C.; Tangoulis, V.; Jakusch, T.; Kiss, T.; Salifoglou, A.: *Polyhedron* **30** 427 (2011)
36. Sanna, D.; Bódi, I.; Bouhsina, S.; Micera, G.; Kiss, T.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 3275 (1999)
37. Procházková, S.: *Diplomová práce*, katedra anorganické chemie PřF UK (2012)
38. Tanwar, J.; Datta, A.; Tiwari, A. K.; Thirumal, M.; Chuttani, K.; Mishra, A. K.: *Bioconjugate Chem.* **22** 244 (2010)
39. David, T.; Procházková, S.; Havlíčková, J.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Hermann, P.; Lukeš, I.: *Dalton Trans.* **42** 2414 (2013)
40. King, Ch.; Roundhill, D. M.; Fronczek, F. R.: *Inorg. Chem.* **25** 1290 (1986)

41. Kývala, M.; Lukeš, I.: *International Conference Chemometrics '95*, p. 63. Pardubice, Czech Republic, 1995
42. Baes, C. F. Jr.; Mesmer, R. E.: *The Hydrolysis of Cations*. New York, Wiley 1976
43. Martell, A. E.; Smith, R. M.: *Critical Stability Constants*, Vols. **1–6**. New York, Plenum Press 1974–1989; (b) NIST Standard Reference Database 46 (Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes), Version 8.0, 2004

6 Poděkování

Největší poděkování patří mému báječnému školiteli Vojtovi Kubičkovi. Jeho trpělivost a ochota poradit s jakýmkoliv problémem mě neustále překvapovala. Lepšího školitele bych si nemohla přát.

Velký dík patří Soně Procházkové a Sandrovi za vedení při syntézách. Sandrovi bych ráda poděkovala za uvedení do tajů měření NMR spekter.

Děkuji všem, kteří mi měřily vzorky na NMR.

Maruš a Ondrovi děkuji za měření MS spekter.

Dále děkuji všem členům laboratoře „19“ za vytvoření báječného pracovního prostředí.

V neposlední řadě bych chtěla velmi poděkovat svým rodičům za podporu během mého studia. Děkuji jim, že mi umožnili studium na vysoké škole.